JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

H. WIELAND

BAND 545

MIT 13 FIGUREN IM TEXT UND AUF 1 TAFEL

1940
(Nachdruck 1960)

VERLAG CHEMIE · WEINHEIM/BERGSTR. UND BERLIN
JOHNSON REPRINT CORPORATION · NEW YORK

P.105/40/III

P.378/60

© Verlag Chemie, GmbH. 1940
Printed in Germany. Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.
Druck: Lessing Druckerei, Wiesbaden
Verlagsnummer 6014

Inhalt des 545. Bandes.

Seite

Riko Majima und Kunisaburo Tamura, Über die Bildung von Ketonen aus Aconitum-alkaloiden. XIV. Mitteilung über Aconitum-alkaloide 1

Hans Fischer und Karl-Otto Deilmann, Überführung von Hämin in Deuteroporphyrin-2,4-dicarbonsäure-tetramethylester und von Hämatoporphyrin in Diacetyl-deuteroporphyrin 22

Fritz Micheel und Hans Haarhoff, Eine neue Synthese von Reduktonen 28

Wilhelm Steinkopf und Manfred Kühnel, Studien in der Thiophenreihe. LIII. 2,2'-Di-α-thiophanthrenchinonyl, das Thiophenisologe des 2,2'-Dianthrachinonyls 33

Wilhelm Steinkopf, Studien in der Thiophenreihe. LIV. Die Mercurierung nitrierter Thiophene 38

Wilhelm Steinkopf, Anton Merckoll und Hans Strauch, Studien in der Thiophenreihe. LV. 2-Methyl-3-äthyl- und 3-Methyl-2-äthyl-thiophen und Derivate 45

Hans Waldmann und Stephan Back, Synthese des ms-Benzacridans 52

Heinrich Wieland und Oskar Müller, Abbauversuche an quartären Salzen der Vomicingruppe. Über Strychnos-Alkaloide. XXII 59

Heinrich Wieland und Otto Schmauss, Weitere Beiträge zur Kenntnis des Vomicins. Über Strychnos-Alkaloide. XXIII. Mit 1 Figur im Text. 72

Heinrich Wieland und René Gottfried Jennen, Die Oxydation von Derivaten des Vomicidins. Über Strychnos-Alkaloide. XXIV 86

Heinrich Wieland und René Gottfried Jennen, Über das Verhalten der Strychnos-Alkaloide gegen Bromwasserstoff. Über Strychnos-Alkaloide. XXV 99

Heinrich Wieland und Leopold Horner, Beiträge zur Kenntnis der Base $C_{10}H_{24}O_7N_2$. Über Strychnos-Alkaloide. XXVI 112

Otto Dimroth†, Ludwig Kraft und Karl Aichinger, Über die Einwirkung von Thiophenolen auf Chinone 124

Hans Fischer und Hermann Wenderoth, Optisch aktives Hämotricarbonsäureimid aus Chlorophyll 140

H. Fischer und F. Endermann, Bemerkungen zu der Mitteilung von R. H. Krieble und Alsoph H. Corwin „A Reinvestigation of the Configuration of Hemin“ 148

Hans Fischer, Hellmuth Mittenzwei und Desider B. Hevér, Überführung von Dehydro-bacterio-phäophorbid a in Chlorophyll a 154

Burckhardt Helferich und Horst Grünert, N-Methansulfonylderivate von Aminosäuren und Oligopeptiden . . . 178

Heinrich Wieland und Arnold Tartter, Über die Flügelpigmente der Schmetterlinge. VIII. Pterobilin, der blaue Farbstoff der Pieridenflügel. Mit 4 Figuren. 197

Heinrich Wieland, Arnold Tartter und Robert Purrmann, Über die Flügelpigmente der Schmetterlinge. IX. „Anhydro-leukopterin“ und „Purpuroflavin“. Mit 4 Figuren auf einer Tafel 200

Seite

Harusada Suginome und Fumio Shimanouti, Über Kobusin, ein neues Aconitum-Alkaloid. XV. Mitteilung über Aconitum-Alkaloide. Mit 1 Figur im Text 220
V. Prelog, Über die zweifache intramolekulare Alkylierung . . 229
Paul Pfeiffer und Hans Epler, Synthese des μ-Amino-chromindans. XVII. Mitteilung zur Brasilin- und Hämatoxylinfrage. Mit 3 Figuren im Text 263

Alphabetisches Autorenregister.

Aichinger, Karl, siehe Otto Dimroth†.
Back, Stephan, siehe Hans Waldmann.
Deilmann, Karl-Otto, siehe Hans Fischer.
Dimroth†, Otto, Ludwig Kraft u. Karl Aichinger 124.
Endermann, F., s. H. Fischer.
Epler, Hans, s. Paul Pfeiffer.
Fischer, Hans, und Karl-Otto Deilmann 22.
Fischer, H., und F. Endermann 148.
Fischer, Hans, Hellmuth Mittenzwei und Desider B. Hevér 154.
Fischer, Hans, und Hermann Wenderoth 140.
Grünert, Horst, siehe Burckhardt Helferich.
Haarhoff, Hans, siehe Fritz Micheel.
Helferich, Burckhardt, und Horst Grünert 178.
Hevér, Desider B., siehe Hans Fischer.
Horner, Leopold, siehe Heinrich Wieland.
Jennen, René Gottfried, siehe Heinrich Wieland.
Kraft, Ludwig, siehe Otto Dimroth†.
Kühnel, Manfred, siehe Wilhelm Steinkopf.
Majima, Riko, und Kunisaburo Tamura 1.
Merckoll, Anton, siehe Wilhelm Steinkopf.
Micheel, Fritz, und Hans Haarhoff 28.
Mittenzwei, Hellmuth, siehe Hans Fischer.
Müller, Oskar, siehe Heinrich Wieland.
Pfeiffer, Paul, und Hans Epler 263.
Prelog, V. 229.
Purrmann, Robert, s. Heinrich Wieland.
Schmauss, Otto, siehe Heinrich Wieland.
Shimanouti, Fumio, siehe Harusada Suginome.
Steinkopf, Wilhelm 38.
Steinkopf, Wilhelm, und Manfred Kühnel 33.
Steinkopf, Wilhelm, Anton Merckoll und Hans Strauch 45.
Strauch, Hans, siehe Wilhelm Steinkopf.
Suginome, Harusada, und Fumio Shimanouti 220.
Tamura, Kunisaburo, siehe Riko Majima.
Tartter, Arnold, siehe Heinrich Wieland.
Waldmann, Hans, und Stephan Back 52.
Wenderoth, Hermann, siehe Hans Fischer.
Wieland, Heinrich, und Leopold Horner 112.
Wieland, Heinrich, und René Gottfried Jennen 86, 99.
Wieland, Heinrich, und Oskar Müller 59.
Wieland, Heinrich, und Otto Schmauss 72.
Wieland, Heinrich, und Arnold Tartter 197.
Wieland, Heinrich, Arnold Tartter und Robert Purrmann 209.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

545. Band

Über die Bildung von Ketonen aus Aconitum-alkaloiden.

XIV. Mitteilung über Aconitum-alkaloide[1]);

von *Riko Majima* und *Kunisaburo Tamura*.

[Aus dem Chem. Institut der Kaiserl. Universität Osaka, Japan.]

(Eingelaufen am 13. April 1940.)

Vor einigen Jahren oxydierte A. Lawson[2]) Aconitin in Aceton mit Chromsäure und erhielt eine neue Base, die nach ihm die Zusammensetzung $C_{30}H_{37}O_9N$ haben sollte und von ihm Aconitolin genannt wurde. Gegenüber Aconitin $C_{34}H_{47}O_{11}N$ zeigt die Formel von Aconitolin einen Mindergehalt von $C_4H_{10}O_2$. Nach neueren Untersuchungen erwies sich, daß das durch Oxydation mit Kaliumpermanganat aus Aconitin erhaltene Oxonitin $C_{32}H_{41}O_{12}N$[3]) und die durch Oxydation mit Salpetersäure aus Aconitin gebildete Nitro-nitroso-aconitinsäure $C_{32}H_{33}O_{13}N_3$[4]) das Kohlenstoffgerüst im Grunde noch unversehrt behalten haben.

Da es auffallend erscheint, daß demgegenüber durch Chromsäure ein tiefer gehender Einbruch in das Grundgerüst erfolgt sein sollte, hielten wir es für wünschenswert, das

[1]) Frühere Mitteilungen: B. 57, 1456, 1467, 1472 (1924); 58, 2047 (1925); A. 476, 171, 181, 194, 203 (1929); B. 65, 595, 599 (1932); A. 526, 116, (1936); A. 533, 172, 183 (1937).

[2]) Soc. 1936, 80.

[3]) R. Majima u. K. Tamura, A. 526, 118 (1936); H. Suginome, A. 533, 175 (1937).

[4]) H. Suginome, A. 533, 174 (1937).

Verhalten der Aconitumalkaloide gegen Chromsäure eingehender zu studieren.

Da uns zufälligerweise eine größere Menge von *Mesaconitin*[1]) $C_{33}H_{45}O_{11}N$ — ein in unserem Laboratorium zuerst gefundenes niederes Homologes von Aconitin — als Aconitin zur Verfügung stand, bearbeiteten wir zunächst jene Substanz. Nach den sehr kurzen Angaben von Lawson erhielten wir nur schlechte Ausbeute, aber durch Verbesserung der Bedingungen gelang es schließlich, gegen 80 Proc. d. Th. an Oxydationsprodukt zu gewinnen. Anstatt des erwarteten niederen Homologen $C_{29}H_{35}O_9N$ von Lawsons Aconitolin erhielten wir eine nur um 2 Wasserstoffatome ärmere Base $C_{33}H_{43}O_{11}N$. Durch die Bildung von Semicarbazon und Oxim gab sich in ihr eine Ketongruppe zu erkennen. Daher nennen wir diese Verbindung *Mesaconitinon*. Mesaconitinon gibt ein Diacetylderivat, enthält aber 2,7 aktive Wasserstoffatome. Es ist sehr wahrscheinlich, daß der über 2H gefundene Überschuß von dem enolisierten Hydroxyl herkommt. Durch Kaliumpermanganat wurde das Diacetylmesaconitinon sehr leicht oxydiert, wobei aber noch kein krystallisierbares Abbauprodukt ausfindig gemacht wurde. In dieser Beziehung ist diese Substanz von den acetylierten Aconitum-alkaloiden, wie z. B. Triacetyl-mesaconitin[2]), das bei der Oxydation Triacetyl-oxonitin liefert, verschieden. Dieser Unterschied rührt offenbar von der enolisierbaren Ketongruppe des Mesaconitinons her.

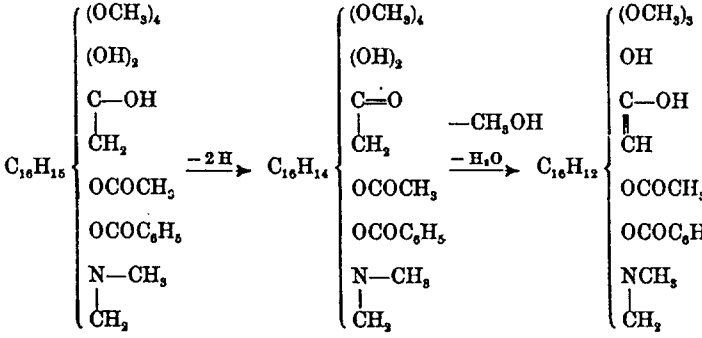
Mit heißer verdünnter Schwefelsäure gibt das Mesaconitinon wie die anderen Aconitum-alkaloide durch Hydrolyse unter Verlust von einem Mol. Essigsäure das dem Benzmesaconin[3]) entsprechende Benzmesaconinon $C_{31}H_{41}O_{10}N$.

In der Erwartung, eine dem Pyromesaconitin[4]) entsprechende Verbindung zu bekommen, erhitzten wir Mesaconitinon wenig über seinen Zersetzungsp. (173°). Nach starkem Schäumen bildete sich dabei eine neue Substanz von der

[1]) S. Morio, A. 476, 181 (1929).
[2]) K. Tamura, A. 533, 184 (1937).
[3]) S. Morio, A. 476, 189, (1929).
[4]) S. Morio, A. 476, 190 (1929).

Zusammensetzung $C_{32}H_{37}O_9N$. Sie ist aus Mesaconitinon unter Verlust von je einem Mol. Methanol und Wasser gebildet worden. Diesen Körper nennen wir *Desmethanol-anhydro-mesaconitinon*. Er hat 1,9 aktive Wasserstoffatome und bildet ebenso wie die Muttersubstanz ein Diacetyl-derivat. Fast alle aus der Desmethylbase dargestellten Salze und Derivate enthalten ein Mol. beim Trocknen nicht leicht abspaltbares Wasser. Wir fassen sie daher als Derivate des Desmethanol-mesaconitinons auf. Tatsächlich hat die aus den Salzen durch Ammoniak frei gemachte Base diese Zusammensetzung. Diese Base ist etwas unbeständiger als ihre Salze und Derivate. Daß Desmethanol-mesaconitinon dem Lawsonschen Aconitolin entspricht, kann man leicht an dem weiter unten beschriebenen Ergebnis der Wiederholung der Chromsäure-oxydation von Aconitin erkennen.

Die Beziehungen zwischen Mesaconitin und den beiden neuen Basen erkennt man an nachstehender Übersicht.


$C_{16}H_{15}$ (OCH$_3$)$_4$ (OH)$_2$ C—OH CH$_2$ OCOCH$_3$ OCOC$_6$H$_5$ N—CH$_3$ CH$_2$
−2H
$C_{16}H_{14}$ (OCH$_3$)$_4$ (OH)$_2$ C=O CH$_2$ OCOCH$_3$ OCOC$_6$H$_5$ N—CH$_3$ CH$_2$
−CH$_3$OH
−H$_2$O
$C_{16}H_{12}$ (OCH$_3$)$_3$ OH C—OH CH OCOCH$_3$ OCOC$_6$H$_5$ NCH$_3$ CH$_2$
Mesaconitin $C_{33}H_{45}O_{11}N$
Mesaconitinon $C_{33}H_{43}O_{11}N$
Desmethanol-anhydro-mesaconitinon $C_{32}H_{37}O_9N$

Man konnte daran denken, daß die Abspaltung von Methanol und Wasser von einem Cyclohexanring aus erfolgt sei und daß die am gleichen Ring haftende Ketogruppe sich enolisiert habe. Dann mußte aber im Desmethanol-anhydro-mesaconitinon eine *phenolische* OH-Gruppe enthalten sein. Sie ist aber nicht phenolischer, sondern enolischer Natur. Zudem läßt sich von den drei Doppelbindungen nur eine

leicht katalytisch hydrieren, wobei gleichzeitig eine zweite Doppelbindung 1 Mol. Wasser addiert. Die dritte Doppelbindung ist verhältnismäßig schwer hydrierbar. Es ließ sich also kein aromatischer Kern im Desmethanol-anhydro-mesaconitinon nachweisen.

Nun oxydierten wir das *Aconitin* mit Chromsäure nach der von uns verbesserten Methode und bekamen ein dem Mesaconitinon entsprechendes von uns Aconitinon genanntes Keton $C_{34}H_{45}O_{11}N$. Während das Perchlorat dieser Substanz beständig ist, verliert die freie Base beim Stehen allmählich und beim Erhitzen schneller 1 Mol. Methanol und verändert sich zu der von Lawson als Aconitolin bezeichneten Verbindung. Daher besitzt sie die Zusammensetzung $C_{33}H_{41}O_{10}N$ statt der von Lawson irrtümlich angegebenen $C_{30}H_{37}O_9N$. Offenbar ist also das Kohlenstoffgerüst des Aconitins in ihr intakt geblieben. Wir nennen diese Substanz *Desmethanol-aconitinon.* Der alte Name Aconitolin ist aus der Literatur zu streichen.

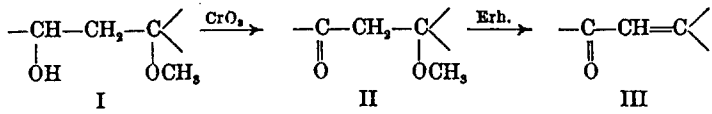
Die Tatsache, daß die Ketonbase Mesaconitinon beim Erhitzen je 1 Mol. H_2O und CH_3OH, Aconitinon noch leichter 1 Mol. CH_3OH aber kein H_2O verliert, führt zu der Vermutung, daß in den beiden Ketobasen das System eines β-Methoxy-ketons enthalten ist und daß die Desmethanolbasen α,β-ungesättigte Ketone sind. Die Leichtigkeit, mit der β-Oxyketone Wasser abspalten, ist aus zahlreichen Beispielen bekannt[1]).

Man wird berechtigt sein, anzunehmen, daß auch ein zum Carbonyl β-ständige, *tertiäre* OCH_3-Gruppe bei erhöhter Temperatur in analoger Weise als Methanol abgespalten wird.

Diese Annahme läßt den Schluß zu, daß im Aconitin und Mesaconitin die Gruppe eines β-Glycol-halbäthers gemäß I vorliegt. Die Oxydation führt zu dem Keton gemäß II, die Abspaltung von Methanol zum α,β-ungesättigten Keton (III).

---

[1]) Vgl. z. B. S. M. Malmgren, B. 36, 2631 (1903); W. A. Jacobs u. E. Z. Gustus, J. biol. Chem. 74, 795 (1927).

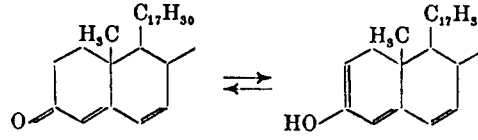


I II III

Daß Desmethanol-mesaconitinon noch 1 Mol. H_2O mehr verliert, könnte vielleicht auf einen Unterschied in der Konfiguration zurückzuführen sein. Doch werden erst eingehendere Untersuchungen eine bestimmte Antwort auf diese Frage geben können.

Desmethanol-aconitinon gibt beim Erhitzen auf seinen Schmelzpunkt wider Erwarten nicht Wasser sondern Essigsäure ab, wie die Aconitum-alkaloide selbst. Wir nennen das gebildete Produkt *Pyro-desmethanol-aconitinon.* Bei dem gleichen Versuch mit Desmethanol-anhydro-mesaconitinon verläuft die Reaktion viel komplizierter. Die Untersuchung dieser Reaktion ist noch nicht abgeschlossen.

Die schon oben erwähnte Tatsache, daß die CO-Gruppe vom Desmethanol-anhydro-mesaconitinon leicht enolisierbar ist, findet ihr Analogon im *Iso-ergosteron*[1]), das 0,9 Mol. aktiven Wasserstoffs aufweist.



Es gibt also einige Beobachtungen, die die Aconitum-alkaloide den Sterinen verwandt erscheinen lassen. Aber die verschiedenen den Sterinen eigentümlichen Farbreaktionen, wie die von Salkowski, Liebermann-Burchard, Zimmermann und Rosenheim fehlen bei Mesaconitin und seinen hier beschriebenen Derivaten. Außerdem wird Mesaconitin durch Digitonin nicht gefällt. Die Aconitum-alkaloide enthalten auch keine an einem Ring haftende Methylgruppe[2]) wie die Sterine.

---

[1]) F. Wetter u. K. Dimroth, B. 70, 1667 (1937).

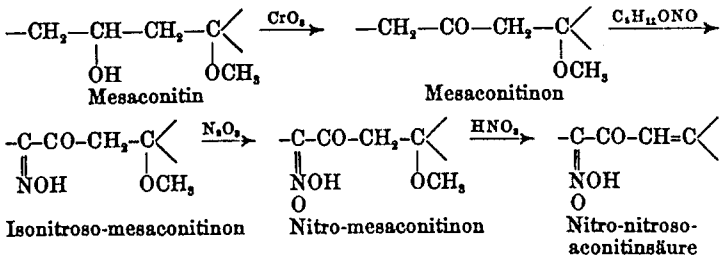
[2]) R. Majima u. K. Tamura, A. 526, 118 (1936); W. Freudenberg, B. 69, 1962 (1936).

Bei der Prüfung des Verhaltens von *Hypaconitin*[1]) — eines neuen, in unserem Laboratorium entdeckten und eine Hydroxylgruppe weniger als Mesaconitin und Aconitin enthaltenden Aconitum-alkaloides — gegen Chromsäure, fanden wir, daß es unter den gleichen Bedingungen gar keine Veränderung erleidet. Diese wichtige Tatsache zeigt, daß gerade die im Hypaconitin fehlende Hydroxylgruppe jene im Mesaconitin und Aconitin durch Chromsäure zu Carbonyl oxydierbare Gruppe ist.

Da im Desmethanol-mesaconitinon und Desmethanol-aconitinon je drei Methoxylgruppen, wie auch in der aus Mesaconitin und Aconitin durch Oxydation mit Salpetersäure gebildeten Nitro-nitroso-aconitinsäure[2]), vorhanden sind, scheint die Vermutung, daß vielleicht bei der Salpetersäureoxydation die Desmethanol-basen als Zwischenprodukte auftreten, naheliegend. Tatsächlich konnten wir durch Oxydation nicht nur der Desmethanol-Verbindungen, sondern auch von Mesaconitinon mit Salpetersäure immer dieselbe Nitronitroso-aconitinsäure erhalten. Hypaconitin dagegen, das kein Keton und folglich auch keine Desmethanol-Verbindung liefert, wird von Salpetersäure nicht angegriffen.

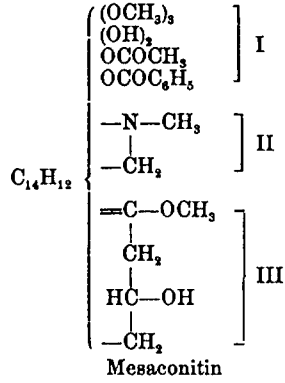
Auf das Vorhandensein einer $OC-CH_2$-Gruppe im Mesaconitinon, Desmethanol-anhydro-mesaconitinon und Desmethanol-aconitinon deutet die Enolisierbarkeit dieser Verbindungen, von der schon oben die Rede war. Die Reaktion der drei Verbindungen mit Isoamylnitrit und Salzsäure, die am glattesten mit Mesaconitinon verläuft, entspricht durchaus dieser Annahme. Dabei wird *Isonitroso-mesaconitinon* $C_{33}H_{42}O_{12}N_2$ gebildet. Gasförmige salpetrige Säure oxydiert diese Isonitroso-Verbindung weiter zu Nitromesaconitinon. Mit Salpetersäure erwärmt, lieferte Nitromesaconitinon sehr reine *Nitro-nitroso-aconitinsäure.* Nach diesen Ergebnissen muß man im Mesaconitinon und Aconitinon auf beiden Seiten des Carbonyls eine Methylengruppe annehmen und kann die Bildung der Isonitroso- und Nitro-Verbindung folgendermaßen erklären:

[1]) R. Majima u. S. Morio, A. 476, 171 (1929).
[2]) a. a. O.



Die Nitrogruppe im Nitro-mesaconitinon dürfte wohl mit jener in der Nitro-nitroso-aconitinsäure identisch sein.

Daraufhin läßt sich die Formel des Mesaconitins in folgender Weise weiter auflösen:



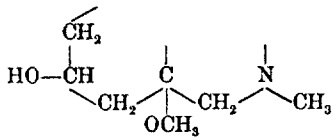
Mesaconitin

Oxydation mit Kaliumpermanganat führt die Gruppe II in HN–CO über[1]): Bildung von Oxonitin. Mit Chromsäure wird in III die Carbonylgruppe gebildet: Mesaconitinon.

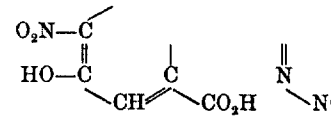
Bei der Einwirkung von Salpetersäure werden zuerst II und III oxydiert. Darauf folgt die Bildung von Nitro-nitroso-aconitinsäure. Aus der Tatsache, daß Penta-acetyl-aconin und Hypaconitin von Salpetersäure gar nicht angegriffen werden, kann man schließen, daß durch dieses Reagenz zuerst in III die Dehydrierung zum Keton stattfinden muß, damit auch Gruppe II der Oxydation zugänglich wird. Dies scheint uns zu verraten, daß nahe Beziehungen zwischen Gruppe II und III bestehen.

[1]) H. Suginome, A. **533**, 172 (1937); K. Tamura, A. **533**, 183 (1937).

Auf Grund dieser Überlegungen schlagen wir als Arbeitshypothese und unter allem Vorbehalt die folgenden Formeln von Mesaconitin und Nitro-nitroso-aconitinsäure vor[1]):



Mesaconitin



Nitro-nitroso-aconitinsäure

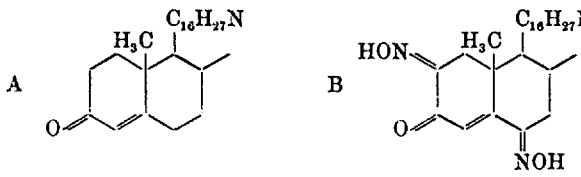
Der größte Teil der Kosten für diese Untersuchung wurde durch Unterstützung der Kaiserlichen Akademie von Japan sowie aus Mitteln für die Förderung der naturwissenschaftlichen Forschung vom Unterrichtsministerium bestritten. In präparativer Hinsicht sind wir von unserem Kollegen Dr. Morio und von der pharmazeutischen Fabrik „Shionogi" in Osaka in hochherziger und opferwilliger Weise unterstützt worden, wofür wir auch an dieser Stelle unseren herzlichsten Dank aussprechen möchten.

Beschreibung der Versuche.

Mesaconitinon.

1 g Mesaconitin wird in 60 ccm reinem Aceton gelöst und mit Eis und Kochsalz gekühlt. Zu dieser Lösung fügt man die Mischung von 0,5 g Wasser und 1 g Chromsäureanhydrid mit 10 ccm gekühltem Aceton. Nach 10-tägigem Aufbewahren in der Kälte wurde das Lösungsmittel i.V. abdestilliert, der Rückstand in schwefliger Säure gelöst, und um neutrale Substanzen zu entfernen, erschöpfend mit Äther

[1]) Während das Solanidon (A) ein Diisonitroso-derivat (B) liefert [H. Rochelmeyer, B. 71, 227 (1938)], bildet sich aus Mesaconitinon nur die Mononitroso-Verbindung. Diesen Unterschied kann man aus der hier angegebenen Formel von Mesaconitin leicht erklären.



extrahiert. Dann wurde die Lösung mit Soda alkalisch gemacht, der ausgeschiedene Niederschlag filtriert, getrocknet und mit Aceton extrahiert. Nach Abdampfen des Acetons i. V. und Zusatz von wenig Äther krystallisiert der Rückstand sofort. Nach Lösen in Essigester und Zusatz von Petroläther scheidet sich das Oxydationsprodukt in prismatischen Krystallen aus, die gelegentlich durch die Änderung des Verhältnisses der beiden Lösungsmittel längere nadelige oder kürzere körnige Form annahmen. Ausbeute 0,75 g. Zersetzungsp. 173°.

Leichtlöslich in Essigester, Methanol, Aceton und Chloroform, löslich in Äthanol, wenig löslich in Tetrachlorkohlenstoff, schwer löslich in Äther und Petroläther.

3,840, 3,325 mg Subst.: 8,905, 7,695 mg CO_2, 2,420, 2,095 mg H_2O. — 5,020 mg Subst.: 7,154 mg AgJ.

$C_{33}H_{43}O_{11}N$	Ber.	C 62,93	H 6,89	$4OCH_3$	19,72
	Gef.	„ 63,25, 63,12	„ 7,05, 7,05	„	18,83.

$[\alpha]_D^{29°} = -35{,}0°$ (0,1658 g in 10 ccm Chloroform).

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs. 10,272, 8,741 mg Subst.: 1,090 (18,3°, 763,7 mm), 0,891 (18°, 763,7 mm) ccm CH_4.

Gef. aktiv. H 2,81, 2,70.

Aurichlorid-doppelsalz. Gelbe Blätter aus Äthanol. Zersetzungspunkt 226°. 1 g löst sich in etwa 17 ccm kochendem Alkohol.

33,460, 35,293, 28,384 mg Subst.: 6,816, 7,123, 5,795 mg Au.

$C_{33}H_{43}O_{11}N \cdot HAuCl_4$	Ber.	Au 20,35
	Gef.	„ 20,37, 20,18, 20,42.

Perchlorat. Farblose Blätter aus Äthanol. Zersetzungsp. 215°. 1 g löst sich in etwa 8 ccm kochendem Alkohol.

3,478 mg Subst. (bei 111° i. V. über P_2O_5 getr.): 6,905 mg CO_2, 1,969 mg H_2O.

$C_{33}H_{43}O_{11}N \cdot HClO_4$	Ber.	C 54,26	H 6,07
	Gef.	„ 54,14	„ 6,33.

Semicarbazon. 0,3 g Mesaconitinon wurden mit 0,06 g Semicarbazidhydrochlorid, 0,06 g Kaliumacetat und 0,2 ccm Wasser gemischt, und mit 10 Tropfen Äthanol versetzt, bis das Gemisch klar gelöst war. Nach 6-tägigem Stehen bei Zimmertemperatur dampfte man den Alkohol i. V. ab und löste den Rückstand in Wasser. Nach Zusatz von Sodalösung schieden sich 0,25 g eines weißen Niederschlags aus, der in Essigester gelöst und bis zur andauernden Trübung mit Petroläther versetzt, allmählich krystallisierte. Umkrystallisiert aus Methanol, bildeten sich

farblose Nadeln. Zersetzungsp. 214°. Wegen der schlechten Ausbeute und der ziemlich schwer ausführbaren Reinigung stimmte die Analyse nur annähernd überein:

6,143 mg Subst.: 0,507 ccm N (24°, 763,4 mm).

$C_{34}H_{46}O_{11}N_4$ Ber. N 8,28 Gef. N 9,34.

Diacetyl-mesaconitinon. 2,5 g Mesaconitinon wurden mit 20 ccm Acetylchlorid im Einschmelzrohr 5 Tage bei 35° gehalten[1]), das überschüssige Reagens i.V. abdestilliert und der Rückstand in Wasser gelöst. Die auf Zusatz von Ammonik zu der Lösung ausgeschiedene Base wurde ausgeäthert. Beim Einengen der ätherischen Lösung krystallisiert sie aus. Aus Petroläther–Essigester umkrystallisiert, bildet sie farblose Oktaeder. Zersetzungsp. 215°.

3,296, 3,175 mg Subst. (bei 111° i.V. über P_2O_5 getr.): 7,584, 7,311 mg CO_2, 1,897, 1,932 mg H_2O.

$C_{37}H_{47}O_{13}N$ Ber. C 62,24 H 6,64
Gef. „ 62,75, 62,79 „ 6,44, 6,64.

Die Bestimmung der gesamten Säuregruppe zeigte an, daß 2 Acetylgruppen neu eingetreten sind:

16,893 mg Subst.: 10,08 ccm $^n/_{100}$-NaOH.

$C_{25}H_{33}O_6N(CH_3CO_2)_2(C_6H_5CO_2)$
Ber. CH_3CO (alles als CH_3CO-Gruppe ber.) 24,12
Gef. „ 25,49.

Benzmesaconinon[2]).

1 g Mesaconitinon wurde mit 20 ccm Wasser, das die äquivalente Menge Schwefelsäure enthielt, 15 Stunden gekocht; dann wurde mit Wasserdampf destilliert. Im Destillat fand man beinahe ein Äquivalent Essigsäure. Der Rückstand wurde mit Ammoniak alkalisch gemacht und nach Zusatz von Ammoniumsulfat mit Chloroform extrahiert. Die nach Abdampfen des Lösungsmittels i.V. aus der Chloroformlösung zurückgebliebene Base wurde unter Zusatz von 2 ccm 2n-Salzsäure über Nacht sich selbst überlassen, wobei das HCl-Salz auskrystallisierte. Dieses Salz läßt sich aus Wasser, Methanol und Aceton umkrystallisieren und kam aus dem letzten Lösungsmittel in farblosen Prismen. Beim Erhitzen schäumt

[1]) Vgl. A. 533, 191 (1937).
[2]) Vgl. A. 476, 189 (1929).

es bei 221° und wird gegen 230° flüssig. Nach der Analyse entspricht diese Substanz dem in gleicher Weise aus Mesaconitin dargestellten Benzmesaconin.

23,594 mg Subst.: Erst bei 80°, 20 mm, dann weiter bei 136°, 20 mm über P_2O_5 getr., verloren 1,787 und 0,728 mg. Gesamtverlust 2,515 mg.

Für $4H_2O$ Ber. 10,36 Gef. 10,66.

2,974, 3,429 mg Subst.: 6,497, 7,445 mg CO_2, 1,835, 1,913 mg H_2O.

$C_{32}H_{41}O_{10}N \cdot HCl$ Ber. C 59,64 H 6,78
Gef. „ 59,57, 59,21 „ 6,90, 6,24.

Desmethanol-anhydro-mesaconitinon.

1 g Mesaconitinon wurde unter Wasserstoff bei 15 mm etwas über seinen Zersetzungspunkt erhitzt (Heizflüssigkeit Isoamyläther Siedep. 175°). Nach 13 Minuten ist die unter Schäumen erfolgte Zersetzung beendet. Das leicht gelb gefärbte Produkt wurde nach dem Erkalten in Wasserstoffatmosphäre aus Äther, Benzol oder deren Mischung mit Petroläther umkrystallisiert. Die Base krystallisiert in farblosen Prismen und schmilzt bei 194—194,5°.

3,756, 3,246 mg Subst.: 9,139, 7,882 mg CO_2, 2,311, 1,967 mg H_2O.— 5,723 mg Subst.: 6,703 mg AgJ.

$C_{32}H_{37}O_9N$ Ber. C 66,29 H 6,44 3 OCH_3 16,06
Gef. „ 66,35, 66,22 „ 6,85, 6,78 „ 15,48.

$[\alpha]_D^{19} = 26{,}24°$ (21,268 mg in 1,2 ccm Chloroform).

Bestimmung der Säuregruppen. 15,864, 20,076 mg Subst.: 5,12, 6,58 ccm $^n/_{100}$-NaOH.

$C_{25}H_{29}O_5N\,(CH_3CO_2)\,(C_6H_5CO_2)$ Ber. CH_3CO 14,85
Gef. „ 13,89, 14,10.

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs. 9,433, 11,787 mg Subst.: 0,749 (18°, 765 mm), 0,948 (18,5°, 763,3 mm) ccm CH_4.

Gef. aktiv. H 1,94, 1,96.

Die neue Base ist unlöslich in Alkali, mit Eisenchlorid färbt sie sich ganz leicht bräunlich, mit Diazobenzolsulfonsäure schwach gelb, nicht so tief wie bei der Bildung einer Azoverbindung. Brom wird ebenso langsam wie von Mesaconitinon entfärbt, die Liebermannsche Reaktion ist negativ. Die Methylierung durch Diazomethan gelingt nicht, es wird nur die unveränderte Substanz zurückgewonnen. Bei milder

Behandlung mit verdünnter Salpetersäure bleibt die Base unverändert, aber beim Erhitzen mit konz. Salpetersäure liefert sie die Nitro-nitroso-aconitinsäure.

Diacetyl-derivat. Nach der beim Mesaconitinon angewandten Methode gewann man aus 0,3 g Desmethanol-anhydro-mesaconitinon 0,24 g Acetyl-derivat. Es krystallisiert aus Benzol–Petroläther in farblosen Blättern und ist gegen Permanganat ungesättigt. Schmelzp. 157° (Zersetzungspunkt).

17,106 mg Subst.: 9,824 ccm $^n/_{100}$-NaOH.

$C_{23}H_{27}O_3N\,(C_6H_5CO_2)\,(CH_3CO_2)_3$ Ber. CH_3CO 25,94
Gef. „ 24,71.

$[\alpha]_D^{30} = 57{,}40$ (22,671 mg in 1,2 ccm Chloroform).

Die weitere thermische Zersetzung. Im siedenden Phenyläthanolbad (Siedep. 219°) erhitzt, zersetzt sich Desmethanol-anhydro-mesaconitinon unter Verlust von beinahe 1 Mol. Essigsäure. Das Produkt wurde aus verdünntem Methanol, Benzol und Äthanol nacheinander umkrystallisiert, und man erhielt wenige Krystalle vom Zersetzungspunkt 252° (C 67,61, H 6,54). Die Substanz scheint nicht ganz rein zu sein, konnte aber vorerst wegen zu schlechter Ausbeute nicht genauer untersucht werden.

Desmethanol-mesaconitinon.

Desmethanol-anhydro-mesaconitinon wurde in verdünnter Salzsäure gelöst und mit verdünntem Ammoniak gefällt. Der von der Mutterlauge abgetrennte Niederschlag wurde eine Nacht über Schwefelsäure und festem Kaliumhydroxyd im Exsiccator i. V. aufbewahrt. Beim Stehen in der Luft oder auch nach längerem Stehen i. V. änderte diese getrocknete Substanz ihr Gewicht nicht mehr. Sie enthält 1 Mol. Wasser mehr als das Ausgangsmaterial. Erst beim Trocknen i. V. über P_2O_5 *bei erhöhter Temperatur* geht dieses Wasser weg.

10,555 mg Subst. verloren bei 21 mm Druck

bei	56 Grad	0,200 mg	H_2O	= 1,89 Proc.
„	80 „	0,030 „	„	= 0,28 „
„	111 „	0,028 „	„	= 0,26 „
„	136 „	0,034 „	„	= 0,32 „
			Total	2,75 Proc.

$C_{32}H_{37}O_9N.H_2O$ Ber. H_2O 3,01.

In Analogie mit dem unten beschriebenen Desmethanol-aconitinon halten wir die vorliegende Verbindung für *Desmethanol-mesaconitinon.* Zum Unterschied von der homologen Base läßt sich hier 1 Mol. Wasser schon bei mäßig erhöhter Temperatur abspalten. Aber alle Salze von Desmethanol-anhydro-mesaconitinon enthalten dieses Mol Wasser fester gebunden als die freie Base. Wir fassen sie daher als die Salze von Desmethanol-mesaconitinon auf.

Außer dem Diacetylderivat enthalten alle anderen Derivate von Desmethanol-anhydro-mesaconitinon 1 Mol. Wasser mehr, und wir leiten sie deshalb auch vom Desmethanol-mesaconitinon ab.

Perchlorat. Krystallisiert aus Äthanol in farblosen Prismen. Zersetzungsp. 226°. Die Methoxylgruppe wurde bestimmt:

4,981 mg Subst.: 5,020 mg AgJ.

$C_{29}H_{30}O_7N(OCH_3)_3HClO_4$ Ber. CH_3O 13,34 Gef. CH_3O 13,79.

Hydrobromid. Krystallisiert aus äthanolischer Lösung durch Zusatz von Äther in farblosen Prismen. Zersetzungsp. 212°.

3,371 mg Subst.: 6,964 mg CO_2, 1,879 mg H_2O.

$C_{32}H_{39}O_{10}N.HBr$ Ber. C 56,62 H 5,94 Gef. C 56,34 H 6,24.

Pikrat. Umkrystallisierbar aus Äthanol, Methanol, Aceton und Benzol. Aus Äthanol gelbe Prismen vom Zersetzungsp. 194°.

3,391, 3,272 mg Subst.: 6,883, 6,604 mg CO_2, 1,527, 1,675 mg H_2O.

$C_{32}H_{39}O_{10}N.C_6H_3O_7N$ Ber. C 55,18 H 5,18

Gef. „ 55,35, 55,04 „ 5,04, 5,72.

Diese 3 Salze wurden nach dem Trocknen i. V. bei 111° über P_2O_5, wobei sie kein Wasser verloren, analysiert.

Benz-desmethanol-mesaconinon.

0,5 g Desmethanol-anhydro-mesaconitinon lieferten unter den auf S. 10 angegebenen Bedingungen 0,33 g entacetyliertes Produkt. Es kann aus Essigester umkrystallisiert werden und bildet kleine farblose Prismen vom Zersetzungspunkt 247—249°. Sie sind ziemlich schwer löslich in Wasser und enthalten kein Krystallwasser. Nach der Analyse hat die Base nach der hydrolytischen Abspaltung einer Acetylgruppe 1 Mol Wasser aufgenommen.

3,556, 3,500 mg Subst.: 8,490, 8,326 mg CO_2, 2,129, 2,193 mg H_2O.

$C_{30}H_{37}O_9N$ Ber. C 64,83 H 6,72

Gef. „ 65,10 64,87 „ 6,70, 7,01.

Desmethanol-mesaconinon.

1 g Desmethanol-anhydro-mesaconitinon wurde in 25 ccm Äthanol gelöst, dazu fügte man die Lösung von 2 g Kaliumhydroxyd in 3 ccm Wasser und erhitzte 2 Stunden auf dem Wasserbad. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels unter Wasserstoff i. V. wurde der Rückstand in Wasser gelöst und mit Phosphorsäure angesäuert. Aus dem ätherischen Extrakt konnte man *Benzoesäure* isolieren. Die durch Zusatz von Sodalösung wieder alkalisch gemachte Lösung wurde mit Chloroform extrahiert. Nach Abdestillieren des Chloroforms und Hinzufügen von Methanol zum Rückstand bekam man 0,64 g Krystalle. Umkrystallisiert aus 18 ccm Methanol, schieden sie sich in Prismen aus. Zersetzungspunkt 250—252°. Die Base ist in Wasser löslich. Sie hat ebenfalls die dem Desmethanol-mesaconinon entsprechende Zusammensetzung.

3,704, 3,600 mg Subst. (bei 111° i. V. über P_2O_5 getr.): 8,196, 7,974 mg CO_2, 2,631, 2,420 mg H_2O.

$C_{23}H_{33}O_8N$	Ber.	C 61,16	H 7,37
	Gef.	„ 60,34, 60,40	„ 7,95, 7,52.

$[\alpha]_D^{21} = 76{,}5°$ (12,936 mg getrocknete Subst. in 1,5 ccm H_2O).

Chlorhydrat. Es krystallisiert aus der mit Aceton bis zur Trübung versetzten konz. wäßrigen Lösung in farblosen Prismen. Zersetzungspunkt 267°. Das Salz verliert verhältnismäßig leicht ein Mol. H_2O.

14,395 mg Subst.: 0,473 mg H_2O (11 mm, 111°, P_2O_5).

Ber. H_2O 3,60 Gef. 3,13.

3,308, 3,277 mg getr. Subst.: 6,891, 6,880 mg CO_2, 2,171, 2,133 mg H_2O.

$C_{23}H_{33}O_8N.HCl$	Ber.	C 56,59	H 7,02
	Gef.	„ 56,81, 57,25	„ 7,34, 7,28.

Oxydationsversuch mit Chromsäure. Desmethanol-mesaconinon wurde in gleicher Weise wie Mesaconitin mit CrO_3 behandelt. Nach der Aufarbeitung des Ansatzes konnte man nur das unveränderte Ausgangsmaterial wiedererhalten.

Dihydro-diacetyl-desmethanol-mesaconitinon.

0,2223 g Diacetyl-desmethanol-anhydro-mesaconitinon wurden, in 10 ccm Alkohol gelöst, mit 0,1 g Palladium unter Wasserstoff geschüttelt. Nach der Absorption von 6,56 ccm

H_2 (red.) kam die Reaktion zum Stillstand, während für 2 H 7,62 ccm nötig sind. Aus absolutem Äthanol krystallisiert das Reaktionsprodukt in sehr kleinen Krystallen aus. Es schmilzt gegen 204°.

3,896, 3,816 mg Subst. (bei 131° i. V. über P_2O_5 getr.): 9,100, 8,851 mg CO_2, 2,287, 2,237 mg H_2O.

$C_{36}H_{45}O_{12}N$	Ber.	C 63,22	H 6,64
	Gef.	„ 63,70, 63,30	„ 6,57, 6,56.

$[\alpha]_D^{20°} = -31{,}2°$ (21,648 mg in 1,2 ccm Chloroform.)

Dihydro-desmethanol-mesaconinon.

In gleicher Weise wie bei der Hydrolyse von Desmethanol-anhydro-mesaconitinon (S. 14) wurden 0,45 g obiger Dihydro-Verbindung mit alkoholischem Kali verseift. Die aus Äthanol unter Anwendung von Tierkohle gewonnenen leicht gelblich gefärbten Prismen zersetzten sich bei 263°.

3,454, 3,836 mg Subst. (bei 131° i. V. über P_2O_5 getr.): 7,612, 8,949 mg CO_2, 2,481, 2,663 mg H_2O.

$C_{23}H_{35}O_8N$	Ber.	C 60,89	H 7,78
	Gef.	„ 60,10, 60,38	„ 8,04, 7,77.

Tetrahydro-desmethanol-mesaconinon.

0,0779 g Dihydro-desmethanol-mesaconinon wurden in 5 ccm Eisessig gelöst und mit 0,1 g Platinoxyd unter Wasserstoff geschüttelt. 4 ccm (red.) Wasserstoff wurden in 3,5 Stunden absorbiert. (Ber. für 2 H 3,88 ccm). Das Chlorhydrat des Hydrierungsproduktes krystallisiert aus Methanol–Äther in leicht gelben Prismen, Zersetzungsp. 235°.

3,767 mg Subst. (bei 131° i. V. über P_2O_5 getr.): 7,720 mg CO_2, 2,566 mg H_2O.

$C_{23}H_{37}O_8N.HCl$ Ber. C 56,12 H 7,79 Gef. C 55,89 H 7,62.

Aconitinon und Desmethanol-aconitinon.

In gleicher Weise wie Mesaconitin wurde Aconitin in Aceton mit Chromtrioxyd oxydiert, wobei man aus 3 g Ausgangsmaterial gegen 2,4 g Oxydationsprodukt erhielt. Die neue Base wurde in das *Perchlorat* übergeführt und das Salz aus Äthanol 2-mal umkrystallisiert. Es bildet Prismen,

die beim Erhitzen gegen 185° sintern und bei 197° sich zersetzen. 1 g des Salzes löst sich in etwa 11 ccm kochendem Äthanol.

4,861, 5,123 mg Subst. (bei 80° i. V. getr.): 6,118, 6,458 mg AgJ. $C_{30}H_{33}O_7N(OCH_3)_4.HClO_4$ Ber. CH_3O 16,68 Gef. CH_3O 16,63, 16,66.

Die freie Base. Man suspendierte das Perchlorat in mit Wasser überschichtetem Chloroform, versetzte mit Ammoniak und schüttelte das freie *Aconitinon* mit Chloroform aus. Nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen mit Na_2SO_4 wurde die Chloroformlösung i. V. abgedampft und der Rückstand aus Methanol umkrystallisiert. Die gebildeten kleinen Prismen von Aconitinon schmelzen bei schnellem Erhitzen gegen 150° unter starkem Schäumen, erstarren wieder und schmelzen dann bei 212° unter Zersetzung. Über Nacht bei Raumtemperatur aufbewahrt, erweicht die Substanz erst gegen 195° und schmilzt bei 205°. Die höher schmelzende Substanz läßt sich aus Äthanol umkrystallisieren, während die niedriger schmelzende dabei schon verändert wird.

Aus der etwas eingeengten methanolischen Mutterlauge von Aconitinon schieden sich 0,94 g Prismen ab. Aus Äthanol oder Benzol–Petroläther umkrystallisiert, schmolzen sie bei 220° (Zers.). Diese Substanz ist nach der Analyse das durch Verlust von einem Mol Methanol aus Aconitinon gebildete *Desmethanol-aconitinon.*

3,391, 3,160 mg Subst.: 8,026, 7,497 mg CO_2, 2,140, 1,925 mg H_2O. — 4,091, 4,185 mg Subst.: 4,881, 4,855 mg AgJ.

$C_{33}H_{41}O_{10}N$ Ber. C 64,78 H 6,76 $3OCH_3$ 15,22
Gef. „ 64,54, 64,70 „ 7,06, 6,85 „ 15,76, 15,33.

$[\alpha]_D^{20} = 69{,}28°$ (21,390 mg in 1,2 ccm Chloroform).

Bestimmung von aktivem Wasserstoff:

9,202, 12,861 mg Subst.: 0,780, 1,180 ccm (22° 760 mm) CH_4.

Gef. H 2,16, 2,32.

Aurichlorid-Doppelsalz. Gelbe Prismen aus Methanol, schmilzt gegen 177°.

18,088, 10,772 mg Subst. (bei 110°, 15 mm, P_2O_5 getr.): 3,755, 2,225 mg Au.

$C_{33}H_{41}O_{10}N.HAuCl_4$ Ber. 20,73 Gef. 20,76, 20,66.

Pikrat. Lange gelbe Prismen aus Äthanol, Zersetzungsp. 197—198°.

3,892, 3,568 mg Subst.: 7,968, 7,267 mg CO_2, 1,775, 1,709 mg H_2O.

$C_{33}H_{41}O_{10}N.C_6H_3O_7N$ Ber. C 55,69 H 5,28
Gef. „ 55,83, 55,54 „ 5,10, 5,35.

Desmethanol-aconinon.

Die Hydrolyse wurde in gleicher Weise wie beim Desmethanol-anhydro-mesaconitinon (S. 14) durchgeführt. Die erhaltene Base wurde als Chlorhydrat aus wäßriger Lösung in prismatischen Krystallen erhalten. Zersetzungsp. 224°. Schwer löslich in Äthanol.

11,311 mg Subst. verloren bei 131° i. V. über P_2O_5 1,116 mg.

Ber. $3H_2O$ 9,73 Gef. H_2O 9,85.

3,028 mg Subst.: 6,335 mg CO_2, 1,920 mg H_2O.

$C_{24}H_{35}O_8N.HCl$ Ber. C 57,40 H 7,23 Gef. C 57,05 H 7,10.

Pyro-desmethanol-aconitinon.

Wie früher beschrieben[1]), wurde das Desmethanol-aconitinon (0,4 g) in einem Bad von siedendem Phenyl-äthylalkohol (219°) über den Schmelzpunkt erhitzt, wobei unter starkem Schäumen die Reaktion in 10 Min. zu Ende kam. Die Entwicklung von 1 Mol. Essigsäure wurde nachgewiesen. Das amorphe Produkt, vom unscharfen Schmelzpunkt 115—130°, war schwer zu krystallisieren. Dies gelang aber bei einigen Salzen.

Perchlorat. Das aus verdünnter Salzsäure auskrystallisierte Chlorhydrat wurde durch Erwärmen gelöst und der Lösung Natriumperchlorat zugefügt. Beim Umkrystallisieren des rohen Perchlorats aus Äthanol kam ungefähr die Hälfte davon krystallinisch heraus. Es sind farblose Prismen vom Zersetzungsp. 257°.

14,362 mg Subst verloren i. V. bei 131° 0,410 mg.

Ber. H_2O 2,70 Gef. H_2O 2,86.

3,456 mg Subst. (getrocknet): 7,220 mg CO_2, 1,890 mg H_2O.

$C_{31}H_{37}O_8N.HClO_4$ Ber. C 57,08 H 5,88 Gef. C 56,97 H 5,12.

Chlorhydrat. Das aus dem reinen Perchlorat dargestellte Salz schied sich aus Äthanol in Prismen aus. Zersetzungsp. 224°. 1 g davon löst sich in etwa 23 ccm warmem Äthanol.

3,923 mg Subst. (bei 131°, 20 mm getr.): 9,138 mg CO_2, 2,369 mg H_2O.

$C_{31}H_{37}O_8N.HCl$ Ber. C 63,29 H 6,52 Gef. C 63,53 H 6,76.

Die aus der alkoholischen Mutterlauge des Perchlorats zurückgewonnene Base gab ein anderes, in warmem Äthanol leichter lösliches

[1]) A. 476, 190 (1929).

Chlorhydrat (1 g löst sich in etwa 5,5 ccm). Es bildet Prismen, sintert gegen 189° und zersetzt sich bei 196° (C 64,56, H 6,76).

Chloro-aurat. Aus dem reinen Chlorhydrat dargestellt und aus Methanol umkrystallisiert. Prismen vom Zersetzungsp. 196°.

21,623, 19,778 mg Subst.: 4,787, 4,391 mg Au.

$C_{31}H_{37}O_8N.HAuCl_4$ Ber. Au 22,12 Gef. Au 22,14, 22,20.

Die Oxydation von Desmethanol-anhydro-mesaconitinon mit Salpetersäure[1]).

0,6 g der Base wurden in einem Gemisch von je 3 ccm Eisessig und Salpetersäure (D. 1,43) gelöst und 1 Stunde im Wasserbad auf 80° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf zerkleinertes Eis gegossen, der gebildete gelbe Niederschlag mit Wasser gut gewaschen und aus Äthanol 2-mal umkrystallisiert. Die ausgeschiedenen, leicht gelblich gefärbten Krystalle enthalten je ein Mol. Äthanol und Wasser, beim Erwärmen erweichen sie von 180° an, schäumen etwas, werden wieder fest und zersetzen sich bei 282°. Die Substanz erwies sich mit der zum Vergleich aus Aconitin dargestellten Nitro-nitroso-aconitinsäure identisch.

41,325 mg Subst. verloren bei 135° i. V. 3,356 mg. — 3,994 mg Subst.: 5,022 mg AgJ. — 6,964 mg Subst.: 0,348 ccm N_2 (14,5°, 764,4 mm).

$C_{28}H_{34}O_{10}N_2(OCH_3)_3.C_2H_5OH.H_2O$

Ber.	$C_2H_5OH.H_2O$	8,91	RO	17,25	N 5,84
Gef.	„	8,12	„	16,61	„ 5,97.

$[\alpha]_D^{14} = -31{,}94°$ (37,942 mg getr. Subst. in 1,2 ccm Essigester).

Die Oxydation von Desmethanol-aconitinon mit Salpetersäure.

1 g Desmethanol-aconitinon wurde in gleicher Weise wie oben mit Salpetersäure oxydiert und das Produkt aus wasserhaltigem Aceton und Äthanol abwechselnd je zweimal umkrystallisiert. Die leicht gelblich gefärbten, von 175° an unter Schäumen erweichenden, wieder fest werdenden und bei 282° sich zersetzenden Krystalle waren ebenfalls mit *Nitro-nitroso-aconitinsäure* identisch. Ausbeute etwa 30 Proc.

41,490 mg Subst. verloren bei 135° i. V. 3,370 mg. — 3,976 mg Subst.: 5,069 mg AgJ. — 3,624 mg Subst.: 7,358 mg CO_2, 1,894 mg H_2O. — 6,389 mg Subst.: 0,315 ccm N_2 (13,3°, 764 mm).

---

[1]) A. **533**, 175 (1937).

$C_{28}H_{24}O_{10}N_2(OCH_3)_3 . C_2H_5OH . H_2O$

Ber.	$C_2H_5OH.H_2O$	8,91	RO	17,25	C	55,05	H	5,74	N 5,84
Gef.	„	8,12	„	16,84	„	55,37	„	5,85	„ 5,89.

$[\alpha]_D^{15°} = -33{,}92°$ (37,854 mg getr. Subst. in 1,2 ccm Essigester).

Oxydations-Versuche von Hypaconitin mit Chromsäure-anhydrid und Salpetersäure, in gleicher Weise wie bei Mesaconitin und Aconitin bzw. bei den Desmethanol-Basen ausgeführt; es ließen sich 90 Proc. des eingesetzten Materials zurückgewinnen.

Die Oxydation von Hypoxonitin mit Salpetersäure.

In gewöhnlicher Weise mit konz. Salpetersäure oxydiert, lieferte 0,1 g Hypoxonitin etwa 40 mg Oxydationsprodukt. Es konnte noch nicht krystallisiert erhalten werden und gab die Liebermannsche Nitroso-reaktion. Wir konnten aber keine Spur von Nitro-nitroso-aconitinsäure bei dieser Reaktion nachweisen. In dieser Hinsicht verhält sich Hypoxonitin ganz verschieden von Oxonitin.

Isonitroso-mesaconitinon.

1 g Mesaconitinon und 0,36 g Isoamynitrit wurden mit wenig Eisessig unter Kühlung zu einem Brei verrührt. Dazu fügte man 2 ccm Eisessig der unter Kühlung mit Eis–Kochsalz mit Salzsäuregas gesättigt war, wobei alles mit bräunlicher Farbe in Lösung ging. Beim Stehen in Eis schieden sich beim häufigen Schütteln aus der klaren Lösung reichlich Krystalle aus. Nach 40 Minuten wurde dem Gemisch viel Äther zugefügt. Nach einigen Stunden wurde die klare Flüssigkeit von dem ausgefällten Chlorhydrat abgegossen und der Niederschlag wiederholt mit Äther gewaschen und in Wasser gelöst. Nachdem mit Soda alkalisch gemacht war, wurde die Base mit 70 ccm Äther ausgeschüttelt. Der Äther hinterließ nach dem Eindampfen Krystalle, die mit Äthanol gewaschen wurden. Die Ausbeute an fast reinem Produkt betrug 0,85 g. In den meisten organischen Lösungsmitteln, außer Chloroform, ist die Substanz nicht leicht löslich. Nach Lösen in Chloroform und Abdampfen des Lösungsmittels i. V. blieb die Base als Lack, die sich in Alkohol leicht löste. Aus dieser Lösung krystallisierte allmählich die Base vom Zersetzungsp. 236° aus. Sie ist in verdünnter Mineralsäure und Essigsäure löslich

und wird daraus durch Sodalösung gefällt, löst sich aber in Natronlauge mit gelber Farbe.

3,281, 3,823 mg Subst.: 7,203, 8,384 mg CO_2, 1,876, 2,138 mg H_2O.

$C_{33}H_{42}O_{12}N_2$	Ber. C 60,15		H 6,43
	Gef. „ 59,86, 59,82		„ 6,40, 6,26.

$[\alpha]_D^{20,5°} = -98,9°$ (29,729 mg in 1,2 ccm Chloroform).

Chloro-aurat. Gelbe Nadeln aus Äthanol. Erweicht von 203° an und wird allmählich schwarz.

13,520 mg Subst. (getrocknet bei 111°, 20 mm), 2,685 mg Au.

$C_{33}H_{43}O_{12}N_2.HAuCl_4$ Ber. Au 19,75 Gef. Au 19,86.

Pikrat. Es ist bequem aus der amorphen löslichen Form des Nitroso-derivats darstellbar. Gelbe Nadeln aus Äthanol, erweicht von 203° an und wird allmählich schwarz.

3,679, 3,760 mg Subst.: 7,158, 7,267 mg CO_2, 1,706, 1,761 mg H_2O. 4,824 mg Subst.: 0,310 ccm N_2 (16,6°, 765,1 mm).

$C_{33}H_{42}O_{12}N_2.C_6H_3O_7N_3$			
Ber. C 52,74		H 5,11	N 7,89
Gef. „ 53,06, 52,71		„ 5,19, 5,24	„ 7,48.

Nitro-mesaconitinon.

2 g Isonitroso-mesaconitinon wurden in 20 ccm von mit $CaCl_2$ getrocknetem Chloroform gelöst und mit Eis–Kochsalz gekühlt. Durch die Lösung wurde über P_2O_5 getrocknetes Stickstoffsesquioxyd geleitet, dann wurde die grün gefärbte Lösung in Eis–Kochsalz 4 Stunden sich selbst überlassen. Nach Eindampfen i. V. wurde dem Rückstand Wasser zugefügt, wobei sich ein weißer Niederschlag abschied, das Nitrit der gebildeten Nitrobase, 1,76 g. Das Salz ist unlöslich in verdünnter Salzsäure und verdünnter Natronlauge, umkrystallisierbar aus Äthanol und Essigester. 1 g Nitrit löst sich in etwa 40 ccm Äthanol und krystallisiert daraus in Prismen, die sich bei 205° zersetzen.

Zur Darstellung der *Base* wurde das Nitrit gepulvert mit Essigester und Sodalösung geschüttelt, die Essigesterlösung mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die nach Abdestillieren des Essigesters i. V. erhaltene Nitrobase wurde aus Äthanol und Methanol

abwechselnd umkrystallisiert. Sie bildet leicht gelbe Prismen. Schmelzp. 215° nach vorherigem Erweichen (gegen 161°) und Aufschäumen (175°). Die Base ist in verdünnter Schwefelsäure löslich, wogegen Chlorhydrat, Nitrat und Nitrit in Wasser unlöslich sind.

3,410, 3,345 mg Subst. (bei 80° i. V. getr.) 7,310, 7,170 mg CO_2, 1,870, 1,770 mg H_2O. 9,047 mg Subst. (getrocknet in gleicher Weise): 0,347 ccm N_2 (16,6°, 759,7 mm).

$C_{33}H_{42}O_{13}N_2$	Ber. C 58,73	H 6,28	N 4,15
	Gef. „ 58,47, 58,46	„ 6,14, 5,92	„ 4,43.

$[\alpha]_D^{20,5°} = -41,1°$ (25,085 mg in 1,2 ccm Chloroform).

Chlorhydrat. Durch Zusatz von 2n-HCl zu der Lösung der Base in 2n-H_2SO_4 dargestellt. Aus Äthanol umkrystallisiert, bildet es Prismen vom Zersetzungsp. 181°.

Die Oxydation von Nitro-mesaconitinon mit Salpetersäure.

In üblicher Weise mit konz. Salpetersäure oxydiert, wurde aus 0,5 g Nitro-mesaconitinon 0,33 g noch etwas unreine Substanz erhalten. Mit Äthanol digeriert, bekam man daraus 0,19 g Krystalle, die nach zweimaliger Umkrystallisation aus Äthanol bei 190° ganz wenig erweichten und sich bei 282° zersetzten. Die Nitro-nitroso-aconitinsäure wird hier in besserer Ausbeute und von Anfang an schon in bedeutend reinerer Form als aus Mesaconitinon, Desmethanol-anhydro-mesaconitinon und Desmethanol-aconitinon gebildet.

39,955 mg Subst. verloren bei 135° i. V. getr. 3,373 mg.

$C_{31}H_{33}O_{13}N_3.C_2H_5OH.H_2O$	Ber.	$C_2H_5OH.H_2O$	8,91
	Gef.	„	8,44.

$[\alpha]_D^{17°} = -33,02°$ (36,484 mg getr. Subst. in 1,2 ccm Essigester).

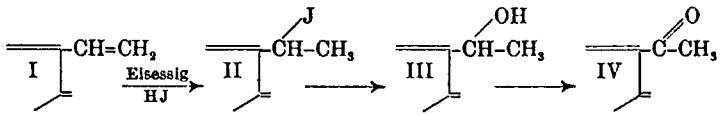
Überführung von Hämin in Deuteroporphyrin-2,4-dicarbonsäure-tetramethylester und von Hämatoporphyrin in Diacetyl-deuteroporphyrin[1]);

von *Hans Fischer* und *Karl-Otto Deilmann*[2]).

[Aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule München.]

(Eingelaufen am 21. Mai 1940.)

Durch unsere Untersuchungen wurde im Chlorophyll eine Vinylgruppe entdeckt[3]); diese Vinylgruppe ist durch verhältnismäßig große Reaktionsfähigkeit ausgezeichnet. So geht sie leicht in den Acetylrest über, eine Reaktion, die sowohl auf direktem wie auf indirektem Wege durchführbar ist. Schon unter der Einwirkung von Jodwasserstoffsäure (Oxoreaktion) entsteht der Acetylrest, wobei als Zwischenprodukt der sekundäre Alkohol III entsprechend folgenden Formulierungen auftreten muß. Ebenso läßt sich die Vinyl-



gruppe unter oxydativer Spaltung in die Carboxylgruppe überführen[4]). Im Hämin sind nun, wie unsere Untersuchungen bewiesen haben, 2 Vinylgruppen vorhanden[5]), und es war auffallend, daß bis jetzt weder die Überführung dieser Vinyle in Carboxylgruppen, noch die Oxydation des sekundären Alkohols Hämatoporphyrin zum Diacetyl-deuteroporphyrin,

[1]) 44. Mitteilung zur Kenntnis der Porphyrine; 43. Mitteilung vgl. H. 257, 61 (1939).

[2]) Diplomarbeit Karl-Otto Deilmann, Technische Hochschule München 1940.

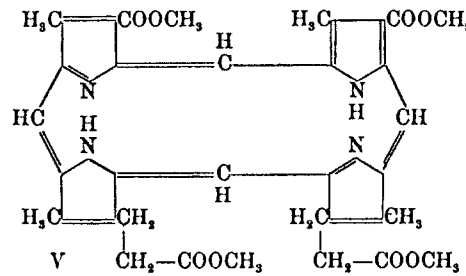
[3]) Fischer-Orth, „Die Chemie des Pyrrols" II/2, S. 16.

[4]) H. Fischer u. K. Kahr, A. 531, 209 (1937).

[5]) H. Fischer u. K. Zeile, A. 468, 98 (1929).

also die Umkehr einer wichtigen Zwischenreaktion bei der Häminsynthese[1]), realisierbar war. Beide Reaktionen gelang es nun durchzuführen.

Bei der Behandlung des Hämins in wäßrigem Pyridin mit Permanganat konnte eine scharfe Rotverschiebung spektroskopisch festgestellt werden. Nach der Enteisenung und Fraktionierung war der Spektralbefund des Diacetyl-deuteroporphyrins zu beobachten, es konnte aber keine Oximierung erzielt werden. Hiernach konnte Diacetyl-deuteroporphyrin nicht vorliegen, wohl aber war an die Entstehung zweier Carboxylgruppen in 2,4-Stellung zu denken, denn im spektroskopischen Einfluß ist zwischen Acetyl und Carboxyl praktisch kein Unterschied. Das Porphyrin konnte in krystallisiertem Zustand isoliert werden, und die Analyse des Esters ergab Werte, die auf einen Tetracarbonsäureester stimmten, insbesondere konnte nach dem Ausfall der Methoxylbestimmung an dem Vorhandensein von 4 Carboxylgruppen kein Zweifel sein. Es war also eine Oxydation an den beiden Vinylgruppen eingetreten, wie wir sie schon früher beim Purpurin 7[2]) beobachtet hatten, das in 2-Desvinyl-2-carboxypurpurin 7-tetramethylester übergegangen war (Purpurin 9-tetramethylester). Es handelt sich also hier um *Deuteroporphyrin-2,4-dicarbonsäuretetramethylester* (V).



V

Hämatoporphyrin enthält 2 Oxäthylreste, und es wurden von uns schon viele Versuche unternommen, die Dehydrierung zum Diacetyl-deuteroporphyrin herbeizuführen. Sie

[1]) H. Fischer u. K. Zeile, A. 468, 98 (1929).
[2]) H. Fischer u. K. Kahr, A. 531, 211 (1937).

waren aber immer negativ verlaufen, was um so auffallender war, als gerade in der Chlorophyllreihe diese Dehydrierung so außerordentlich leicht eintritt. Auch neuerdings verliefen die Versuche zunächst negativ, bis schließlich die Einwirkung von Natriumbichromat in Pyridin, die bereits bei der Dehydrierung des 2,α-Oxy-mesorhodin g_7 zu 2-Desvinyl-2-acetyl-rhodin g_7 sich bewährt hatte, auch hier zum Ziele führte[1]).

Die Spektren des isolierten, reinen Reaktionsproduktes und des Diacetyl-deuteroporphyrins erwiesen sich als restlos identisch, ebenso die Spektren nach der Oximierung. Auf Grund der charakteristischen Krystalle, des Schmelz- und Mischschmelzpunktes der Ester, sowie schließlich der Analysenergebnisse ist die Identität der beiden Körper erwiesen. Damit ist die Rücküberführung des Hämatoporphyrins in das Diacetyl-deuteroporphyrin gelungen und auch auf analytischem Wege das Ergebnis der Synthese bestätigt.

Oben haben wir über die Oxydation der Vinylgruppe zur Carboxylgruppe berichtet, und es war weiter von Interesse, die Zwischenstufen der Reaktionen festzustellen, denn zum Hämin bzw. Protoporphyrin steht das Spirographisporphyrin in nahen Beziehungen[2]); in ihm steht lediglich in 2-Stellung ein Formylrest statt einer Vinylgruppe, und es wäre denkbar, daß bei einseitiger Oxydation einer Vinylgruppe das Entstehen von Spirographisporphyrin oder eines Isomeren möglich wäre.

Wird Protoporphyrin in der gleichen Weise wie beim Hämin beschrieben mit Kaliumpermanganat oxydiert, so tritt ebenfalls starke Rotverschiebung auf, jedoch stärker als beim Hämin. Nach Fraktionierung konnte eine geringe Menge Material in krystallisiertem Zustand erhalten werden, dessen Spektrum auch gegenüber dem Diacetyl-deuteroporphyrinspektrum noch deutlich nach Rot verschoben war. Im Gegensatz zu dem aus Hämin erhaltenen Oxydationsprodukt gelang hier ohne weiteres Oximierung, erkennbar durch eine deutliche Blauverschiebung des Spektrums. Dieses Oximspektrum war jedoch nicht identisch mit dem Spektrum des Diacetyl-deuteroporphyrin-oxims, sondern es zeigte gegenüber diesem ebenfalls eine deutliche Rotverschiebung. Die Fortsetzung dieser Arbeiten mußte vorläufig zurückgestellt werden.

---

[1]) H. Fischer, A. Oestreicher u. A. Albert, A. 538, 128 (1939).

[2]) H. Fischer u. C. v. Seemann, H. 242, 133 (1936).

Versuche.

Oxydation von Hämin mit Kaliumpermanganat.

Deuteroporphyrin-2,4-dicarbonsäuretetramethylester.

Nach verschiedenen Vorversuchen zur Ermittlung der günstigsten Reaktionsbedingungen wurde folgende Arbeitsweise eingeschlagen:

1 g Hämin wird in 100 ccm Pyridin gelöst, mit 1,5 g fein pulverisiertem Kaliumpermanganat in 100 ccm Wasser versetzt und 42 Stunden geschüttelt. Dann wird auf dem Wasserbade i. V. das Pyridin-Wasser-Gemisch abgedampft, zuletzt mit einer ziemlich weiten Capillare, die sich einige cm über der Flüssigkeitsoberfläche befindet, zur Vermeidung des starken Schäumens. (Das abdestillierte Pyridin–Wasser-Gemisch kann zu neuen Ansätzen wieder verwendet werden.) Der entstandene trockne Lack wird pulverisiert (etwa 2 g).

In Ansätzen zu 500 mg wird dann in üblicher Weise mit Ferroacetat–Salzsäure enteisent und durch starkes Verdünnen portionsweise in 4—5 Liter Äther getrieben. Die anfallenden Flocken sind teilweise durch Lösen wieder in Äther zu bringen. Nach Waschen mit Wasser überführt man mit 15-proc. Salzsäure in frischen Äther, wäscht neutral und verestert mit Diazomethan. Mit 8-proc. Salzsäure werden Nebenprodukte entfernt, dann wird neutral gewaschen und auf kleines Volumen eingeengt. Nach einigem Stehen scheidet sich der Ester in zu Büscheln vereinigten Nadeln aus. Ausbeute 30—35 mg.

Zur Analyse wurde 1-mal mit Chloroform und 4-mal mit Aceton aus der Hülse extrahiert und mit heißem Methanol versetzt. Kleine, schräg abgeschnittene Prismen vom Schmelzpunkt 185° (Kofler). Parallele Auslöschung.

4,091 mg Subst. (bei 65° i. Hochv. getr.): 9,975 mg CO_2, 2,076 mg H_2O. — 4,348 mg Subst.: 5,699 mg AgJ.

$C_{36}H_{38}N_4O_6$ (654,336)	Ber.	C 66,02	H 5,85	OCH_3 18,97
	Gef.	„ 66,50	„ 5,61	„ 17,32.

Oximierungsversuch. Eine Probe wurde in einigen ccm Pyridin gelöst, mit Hydroxylaminhydrochlorid und wenig Soda versetzt und

20 Minuten gekocht. Es trat auch bei längerem Erhitzen oder Stehenlassen in der Kälte keinerlei Änderung des Spektrums ein.

Daneben wurde eine Probe Diacetyl-deuteroporphyrin in der gleichen Weise behandelt. Schon nach kurzem Erwärmen trat die charakteristische Blauverschiebung des Oximspektrums ein.

Zinkkomplexsalz. Der reine, umkrystallisierte Ester wird in wenig Pyridin gelöst, mit Zinkacetat in Eisessig versetzt, 20 Minuten gekocht und längere Zeit stehen gelassen. Beim Eindunsten krystallisiert das Zinksalz in prächtigen, violetten Nadeln, die zum Teil hantelförmig verwachsen sind. Zur Analyse wurde 3-mal aus Aceton-Methanol umkrystallisiert. Breite, anscheinend monokline Prismen vom Schmelzpunkt 274—280° (Kofler).

1. 3,699 mg Subst. (bei 65° i. Hochv. getr.): 8,225 mg CO_2, 1,593 mg H_2O, 0,466 mg ZnO. — 2. 3,490 mg Subst. (bei 80° i. Hochv. getr.): 7,630 mg CO_2, 1,511 mg H_2O, 0,410 mg ZnO.

$C_{36}H_{36}N_4O_8Zn$ (717,70)

Ber.	C 60,19	H 5,06	Zn 9,11
Gef.	„ 60,64, 59,63	„ 4,82, 4,84	„ 10,12, 9,44.

Spektrum in Eisessig–Äther:

I. 543,8—569,5; II. 583,5—601,0; End-Abs. 449,4.

Oxydation von Protoporphyrin.

1 g Protoporphyrin wird in 100 ccm Pyridin gelöst, mit 1,5 g Kaliumpermanganat in 100 ccm Wasser versetzt und 48 Stunden geschüttelt. Dann wurde zunächst vom Braunstein abfiltriert, in Portionen in Äther gegossen und mit 1-proc. Salzsäure das Pyridin entfernt. Mit 15-proc. Salzsäure wurde in frischen Äther überführt und mit destilliertem Wasser gewaschen. Sobald der Neutralpunkt erreicht ist, geht das Produkt mit brauner Farbe ins destillierte Wasser. Dieses wird mit frischem Äther überschichtet. Beim schwachen Ansäuern und Durchschütteln geht das Porphyrin mit roter Farbe wieder in Äther. Nun wird in schwachsaurer Lösung mit Diazomethanüberschuß verestert, mit 11-proc. Salzsäure werden sehr wenig Nebenprodukte entzogen, neutral gewaschen und auf kleines Volumen eingedampft. Nach Stehen über Nacht krystallisiert der Ester in feinen Nädelchen.

Oxim. Der Ester wird in einigen ccm Pyridin gelöst, mit Hydroxylaminhydrochlorid und wenig Soda versetzt und 15 Minuten gekocht. Es tritt starke Blauverschiebung des Spektrums auf.

Dehydrierung von Hämatoporphyrin.

Diacetyl-deuteroporphyrindimethylester.

500 mg Hämatoporphyrin werden in 100 ccm Pyridin unter Erwärmen gelöst, dazu 1 g feinst pulverisiertes Natrium-

bichromat gegeben und $^1/_2$ Stunde auf siedendem Wasserbade erwärmt. Dann wird das Pyridin i. V. abdestilliert, das Reaktionsprodukt im Achatmörser pulverisiert und mit Wasser aus der Hülse bis zur Farblosigkeit extrahiert und auf dem Wasserbad getrocknet. Ausbeute etwa 500 mg.

Je 100 mg werden in 20 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und vorsichtig mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt. Nach dem Abkühlen wird durch Verdünnen in 3 Liter Äther getrieben, neutral gewaschen und mit Diazomethan verestert. Nach Zerstörung des Diazomethan-Überschusses wird mit 8-proc. Salzsäure bis zur Farblosigkeit extrahiert, mit verdünnter Natronlauge etwa unverestert gebliebenes bzw. wieder verseiftes Material entfernt, neutral gewaschen und der Äther auf kleines Volumen abgedampft. Der Ester krystallisiert in oft sternförmig angeordneten, breiten, schräg abgeschnittenen Prismen aus. Aus 350 mg extrahiertem Reaktionsprodukt wurden 45 mg krystallisierter Ester erhalten (= 13 Proc.). Zur Analyse wurde 3-mal aus Aceton–Chloroform umkrystallisiert. Der Ester krystallisiert alsdann in den für Diacetyl-deuteroporphyrinester charakteristischen, flimmernden Blättchen. Schmelzp. 239°. Diacetyl-deuteroporphyrinester 236°. Mischschmelzp. 236°.

3,493 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. getr.): 8,880 mg CO_2, 1,960 mg H_2O. — 4,319 mg Subst.: 0,387 ccm N_2 (25°, 712 mm). — 3,330 mg Subst.: 2,637 mg AgJ.

$C_{36}H_{38}N_4O_6$ (622,328)

Ber.	C 69,43	H 6,15	N 9,00	OCH_3 9,97
Gef.	„ 69,34	„ 6,28	„ 9,63	„ 10,46.

Spektrum identisch mit dem von Diacetyl-deuteroporphyrindimethylester.

Eine neue Synthese von Reduktonen;

von *Fritz Micheel* und *Hans Haarhoff*[1]).

[Aus dem Organisch-chemischen Laboratorium der Universität Münster i. W.]

(Eingelaufen am 5. April 1940).

Die früher[2]) beschriebenen Synthesen der Oxy-tetronsäure (3,4-Dioxy-tetron[3]) (II) durch Esterkondensation zweier Moleküle Benzoyl-glycolsäure-äthylester und anschließenden Ringschluß konnte nicht auf höhere Homologe übertragen werden, weil bei der Esterkondensation das mit der Estergruppe in Reaktion tretende C-Atom im allgemeinen 2 Wasserstoffatome enthalten muß. Aber auch Versuche zur gemischten Esterkondensation: z. B. Umsatz von Dibenzoyl-glycerinsäure-äthylester[4]) oder Dibenzoyl-weinsäure-äthylester[5]) mit Benzoyl-glycolsäure-äthylester verliefen ergebnislos. Dabei wurde stets unter Ausweichen der Reaktion aus 2 Molekülen Benzoyl-glycolsäure-ester Oxytetronsäure (II) gewonnen. Somit schien zunächst der Weg zu einer Synthese der l-Ascorbinsäure (Vitamin C) aus Tribenzoyl-l-threonsäure-äthylester und Benzoyl-glycolsäureester durch gemischte Esterkondensation versperrt zu sein. Wir haben nach Wiederaufnahme der längere Zeit unterbrochenen Arbeiten das Problem der gemischten Esterkondensation jetzt auf anderem Wege gelöst.

Eine Komponente einer gemischten Esterkondensation, die zu Tetronen führen soll, muß immer ein Glycolsäureester sein; die zweite könnte ein zunächst beliebiger α-Oxysäureester sein (die freien alkoholischen Hydroxylgruppen

[1]) Dissertation Haarhoff, Münster 1940.

[2]) Micheel u. Jung, B. 66, 1291 (1933); 67, 1660 (1934).

[3]) Über die Nomenklatur vgl. Micheel, Bode u. Siebert, B. 70, 1862 (1937).

[4]) Dissertation W. Schulte, Göttingen 1936.

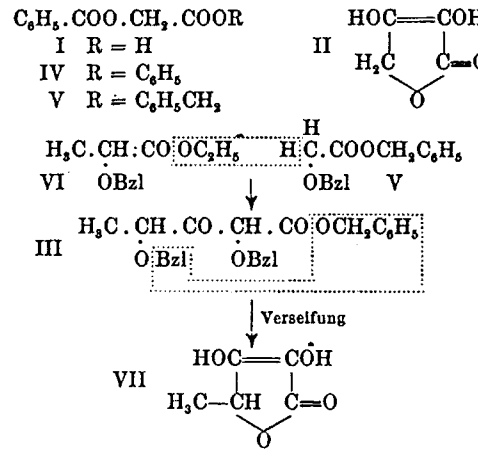
[5]) Dissertation F. Jung, Göttingen 1934.

müssen bei beiden Estern durch eine nicht zur Esterkondensation befähigte Säure verestert sein, am besten mit Benzoesäure). Wenn es gelang, die Benzoyl-glycolsäure (I) mit einer geeigneten Hydroxyl-verbindung (Alkohol oder Phenol) zu verestern, derart, daß dieser Ester infolge der Reaktionsträgheit seiner Estergruppe zu einer Selbstkondensation unter Bildung von 3,4-Dioxy-tetron (Oxytetronsäure) (II) schwer oder gar nicht befähigt ist, so könnte erwartet werden, daß ein solcher Ester der Benzoyl-glycolsäure sich mit anderen benzoylierten α-Oxysäure-*äthyl*-estern kondensieren würde. Das so erhaltene primäre Kondensationsprodukt müßte aber am Carboxyl derart verestert sein, daß ein Ringschluß zum Tetronderivat noch eintreten könnte (vgl. Formel III). Somit mußte ein Alkohol für die Veresterung der Glycolsäurekomponente gefunden werden, der diesen Anforderungen genügte: sein Ester mußte für eine Esterkondensation zu wenig reaktionsfähig, für den anschließenden Ringschluß aber reaktionsfreudig genug sein.

Als Benzoyl-glycolsäure-ester, die weder mit Natrium noch mit Kalium zum 3,4-Dioxy-tetron (II) kondensierbar sind, erwiesen sich der *Phenyl*-(IV) und der *Benzyl*-ester (V). Ihre Darstellung gelang leicht unter den im Versuchsteil näher beschriebenen Bedingungen aus Chloressigsäure-phenyl- bzw. Benzyl-ester mit Natriumbenzoat bei Gegenwart von etwa $^1/_{10}$ der theoretisch erforderlichen Menge an Natriumjodid. Als Zwischenprodukt bildet sich offenbar das Jodessigsäure-derivat, das auch für sich dargestellt werden konnte, aber bei Gegenwart von Natriumbenzoat unmittelbar mit diesem reagiert. Es ist also nicht erforderlich, das Jodderivat herzustellen und zu isolieren.

Als erstes Beispiel einer nach den angeführten Grundsätzen erfolgreichen gemischten Esterkondensation wurde die Kondensation von Benzoyl-d,l-milchsäure-äthylester (VI) mit Benzoyl-glycolsäure-benzylester (V) ausgeführt. Sie führte zum erwarteten d,l-3,4-*Dioxy-5-methyl-tetron* (Schmelzpunkt 174°) (VII). Der Benzoyl-d,l-milchsäure-äthylester, für sich allein den Bedingungen der Esterkondensation unterworfen, ist nicht befähigt, wie gesonderte Versuche zeigen,

sich zu einem Tetron-derivate umzusetzen. Dies steht in Übereinstimmung mit der bekannten Tatsache, daß Ester mit nur *einem* α-ständigen Wasserstoffatome die Esterkondensation gewöhnlich nicht eingehen.



Über die Kondensation anderer α-Oxysäure-ester mit Benzoyl-glycolsäure-estern nach diesem Prinzip der gemischten Esterkondensation[1]) wird demnächst in weiteren Mitteilungen berichtet werden.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* (Roche-Fonds) und der Firma *C. F. Boehringer & Söhne* danken wir für die Unterstützung unserer Arbeiten. Ferner ist der eine von uns (H. H.) der *Justus-Liebig-Gesellschaft* für die Gewährung einer Studienbeihilfe zu Dank verpflichtet.

Versuche.

Der Chlor-essigsäure-phenyl-ester[2]) und der Chlor-essigsäure-benzyl-ester[3]) wurden mit gewissen Abänderungen der in der Literatur beschriebenen Verfahren gewonnen.

Jod-essigsäure-phenyl-ester und *Jod-essigsäure-benzyl-ester.*

Beide Ester wurden auf analoge Art dargestellt. Zu 2,5 g des betreffenden Chlor-essigsäure-esters werden in Acetonlösung 2,5 g

[1]) DRP. Anmeldung B. 188268 IVc/12qu vom 2. 8. 39.

[2]) Fries u. Pfaffendorf, B. 43, 214 (1910); Crompton u. Vanderstichele, Chem. Soc. 117, 691 (1920).

[3]) Seubert, B. 21, 282 (1888).

Natriumjodid (wasserfrei) gegeben und 2 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Sodann wird vom Kochsalz abgesaugt und i. V. eingedampft. Der Rückstand wird mit Äther ausgezogen, die ätherische Lösung mit Wasser ausgewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und darauf der Äther abgedampft. Der Jod-essigsäure-phenyl-ester wird aus Methanol mit Wasser umkrystallisiert und zeigt den in der Literatur[1]) angegebenen Schmelzp. 74°. Der Jod-essigsäure-benzyl-ester, der nicht krystallisiert, wird i. V. destilliert. Siedep.$_{12,5\ mm}$ 159—159,5°. Die Ausbeute ist bei beiden Reaktionen fast quantitativ. Leicht löslich in allen untersuchten organischen Lösungsmitteln, unlöslich in Wasser.

5,156 mg Subst.: 7,485 mg CO_2, 1,530 mg H_2O.

$C_9H_9O_2J$ (276,0) Ber. C 39,13 H 3,29 Gef. C 39,59 H 3,32.

Benzoyl-glycolsäure-phenyl-ester (IV).

Der Ester kann durch Erhitzen einer acetonischen Lösung des Jod-essigsäure-phenyl-esters mit Natriumbenzoat am Rückflußkühler gewonnen werden. Bequemer und schneller und mit gleich guter Ausbeute gewinnt man ihn, wenn man den Ersatz des Chlors im Chloressigsäure-phenyl-ester durch Jod und den anschließenden Austausch von Jod gegen den Benzoyl-oxy-rest in einem Reaktionsansatz ausführt. Ferner braucht man dazu nur $^1/_{10}$ der berechneten Menge an Natriumjodid. Man verfährt wie folgt:

50 g Chloressigsäure-phenylester (1 Mol.), 5 g wasserfreies Natriumjodid (< 0,1 Mol.) und 42,7 g Natriumbenzoat (1,01 Mol.) werden in 200 ccm trocknem Aceton am Rückflußkühler gekocht (Natriumbenzoat ist nahezu unlöslich im Aceton). Die Reaktion ist nach 11—12 Stunden beendet (erkennbar an der Gewichtsabnahme des Ungelösten [$C_6H_5COONa \longrightarrow NaCl$]). Das gebildete Natriumchlorid wird abgesaugt, die Lösung bis zur Hälfte eingedampft und Wasser bis zur Trübung zugegeben. Der krystalline Benzoyl-glycolsäure-phenyl-ester wird aus warmem Aceton mit Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 50 g. Schmelzpunkt 67,5°. Leicht löslich in allen untersuchten organischen Lösungsmitteln, unlöslich in Wasser.

5,218 mg Subst.: 13,485 mg CO_2, 2,250 mg H_2O.

$C_{15}H_{12}O_4$ (256,09) Ber. C 70,29 H 4,72 Gef. C 70,48 H 4,83.

Benzoyl-glycolsäure-benzyl-ester (V).

Der Benzoyl-glycolsäure-benzylester kann aus dem Jod-essigsäure-benzylester durch Umsatz mit Natriumbenzoat gewonnen werden. Besser erhält man ihn aus Chloressigsäure-benzyl-ester mit Natriumbenzoat unter Zusatz von wenig Natriumjodid, ganz analog dem zur

[1]) Mannich u. Drauzburg, Arch. Pharm. 250, 532 (1912).

Darstellung des Benzoyl-glycolsäure-phenylester angewandten Verfahren. Die Reaktionszeit beträgt hier jedoch etwa 48 Stunden. Der Ester wird am besten aus Aceton-Wasser umkrystallisiert. Schmelzpunkt 59—60°.

4,708 mg Subst.: 12,265 mg CO_2, 2,250 mg H_2O, 0,003 mg Rest.

$C_{16}H_{14}O_4$ (270,11) Ber. C 71,08 H 5,22 Gef. C 71,10 H 5,35.

d,l-3,4-Dioxy-5-methyl-tetron (VII).

10 g Benzoyl-glycolsäure-benzylester (1 Mol.) und 8,3 g Benzoyl-d,l-milchsäure-äthylester (1 Mol.) werden in einer von sauerstoff-freiem Stickstoff durchspülten Apparatur in 100 ccm trocknem Benzol gelöst. Unter Rühren und langsamem Erwärmen auf 90—95° werden 3,62 g Kalium (2,5 Atm.) eingetragen. Wenn alles Kalium gelöst ist (etwa $1^1/_2$ Stunden) wird nach Zugabe von 100 ccm absolutem Alkohol 2—3 Stunden gekocht. Sodann wird mit Eis abgekühlt und unter fortgesetztem kräftigem Rühren die dem Kalium äquivalente Menge 2n-H_2SO_4 zugetropft. Die weitere Verarbeitung erfolgt jetzt unter sauerstoff-freiem Kohlendioxyd. Die wäßrige und benzolische Schicht werden im Scheidetrichter getrennt, erstere nochmal mit Benzol ausgezogen und alsdann i. V. zur Trockne gedampft. Der Rückstand wird mehrmals mit Essigester ausgezogen und die Essigesterlösung i. V. abgedampft. Der zurückbleibende Krystallbrei wird auf Ton abgepreßt und aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Das d,l-3,4-Dioxy-5-methyl-tetron schmilzt bei 174°. Ausbeute an Reinprodukt 1,5 g (30 Proc. d. Th.). Auf die Isolierung weiterer Mengen aus Mutterlaugen und Restsirup, die sich darin bequem durch Titration mit saurer Jodlösung nachweisen lassen, wurde verzichtet.

5,058 mg Subst.: 8,530 mg CO_2, 2,110 mg H_2O, 0,005 mg Rest. — 5,020 mg Subst.: 7,75 ccm $^n/_{100}$-Jodlösung (f = 0,988).

$C_5H_6O_4$ (130,05)	Ber.	C 46,14	H 4,65	Äquiv.-Gew. 65,0
	Gef.	„ 46,04	„ 4,67	„ „ 65,6.

[Mitteilungen aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Dresden.]

(Eingelaufen am 25. Mai 1940.)

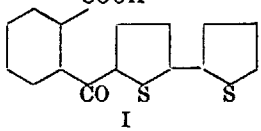
Studien in der Thiophenreihe. LIII[1].

2,2'-Di-α-thiophanthrenchinonyl, das Thiophenisologe des 2,2'-Dianthrachinonyls;

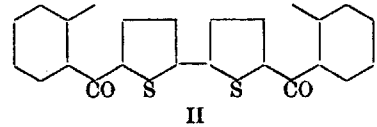
von *Wilhelm Steinkopf* und *Manfred Kühnel.*

2,2'-Dianthrachinonyl kann man nach Ullmann aus 2-Jodanthrachinon und Kupfer oder aus der Diphenyl-diphtaloylsäure mit konz. Schwefelsäure erhalten[2]). Dessen Thiophenisologes würde sich nach der ersten Methode kaum gewinnen lassen; wir haben daher die zweite versucht.

Während sich Diphenyl mit Phtalsäure und Aluminiumchlorid in Lösungsmitteln wie Schwefelkohlenstoff, Ligroin, Nitrobenzol und Phtalsäureanhydrid selbst nur zur Diphenylmonophtaloylsäure umsetzen läßt[2, 3]) und man die Diphenyldiphtaloylsäure nur beim Verbacken der Komponenten mit Aluminiumchlorid bei 100° erhält, gibt diese Methode beim 2,2'-Dithienyl nur verharzte Produkte, während beim üblichen Arbeiten in Schwefelkohlenstoff, allerdings in mäßiger Ausbeute, ein Gemisch etwa gleicher Teile *2,2'-Dithienyl-5-phtaloylsäure* (5-[2-Carboxy-benzoyl]-2,2'-dithienyl) (I) und *2,2'-Dithienyl-5,5'-diphtaloylsäure* (5,5'-Bis-[2-carboxy-benzoyl]-2,2'-dithienyl) (II) entsteht, das sich durch Auskochen mit



I



II

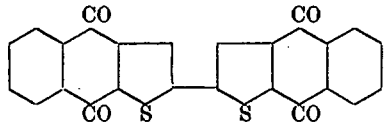
[1]) 51. und 52. Mitteilung: A. **543**, 119 (1940).

[2]) Scholl u. Neovius, B. **44**, 1075 (1911).

[3]) Vgl. auch Elbs, J. pr. [2] **41**, 147 (1890); Kaiser, A. **257**, 95 (1890).

Toluol, in dem nur I löslich ist, leicht trennen läßt. Die Konstitution als α- bzw. α,α'-Derivat wurde nicht besonders bewiesen; da das seinerzeit[1]) bei der o-2-Thenoylbenzoesäure geschehen ist, ist hier der Analogiebeweis eindeutig.

Daß sich I unter keinen Umständen zum 2-Thienyl-thiophanthrenchinon kondensieren ließ, entspricht der Schwierigkeit der Kondensation von Diphenylphtaloylsäure zum Phenylanthrachinon. Aber auch die Dithienyl-diphtaloylsäure läßt sich nur schwer cyclisieren. Schwefelsäure, die von der Diphenyl-diphtaloylsäure zum Dianthrachinonyl führt, versagt vollkommen, ebenso Phosphorpentachlorid und Aluminiumchlorid. Erst die Aluminiumchlorid–Kochsalz-Schmelze bildet, allerdings mit Ausbeuten von nur etwa 3—4 Proc., das gewünschte *2,2'-Di-α-thiophanthrenchinonyl* (III)[2]) als einen in allen Lösungsmitteln völlig unlöslichen Körper.

III 

2,2'-Dianthrachinonyl schmilzt bei 387—388°, bildet hellgelbe bis bräunliche Krystalle, löst sich in konz. Schwefelsäure mit hellgelber Farbe und gibt eine rötlichbraune Hydrosulfitküpe. 2,2'-Di-α-thiophanthrenchinonyl schmilzt bei 498°, bildet satt orangerote Krystalle, die sich in Schwefelsäure tief weinrot lösen und eine weinrote Küpe bilden. Es zeigt sich also wieder die schon oft beobachtete stark bathochrome Wirkung des Dithienylkerns gegenüber dem Diphenylsystem.

Di-α-thiophanthrenchinonyl ist von außerordentlicher Beständigkeit. Es sollte durch „Zinkstaubschmelze" mit Zinkstaub, Chlorzink und Kochsalz reduziert werden. Dabei verwendet man nach Clar[3]) Temperaturen von 290° kurze Zeit; doch selbst bei Steigerung der Temperatur auf 370° und der Zeit auf $^3/_4$ Stunde blieb ein großer Teil unverändert.

---

[1]) Steinkopf, A. 407, 94 (1914).

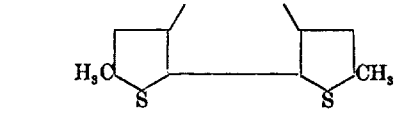
[2]) Zur Nomenklatur: Steinkopf, Barlag u. v. Petersdorff, A. 540, 7 (1939).

[3]) B. 72, 1645 (1939).

Ein definiertes Reduktionsprodukt konnte dabei nicht gefaßt werden.

Wird die konz. schwefelsaure Lösung mit Kupferbronce bei 110° reduziert, so fällt Wasser einen dunkelbraunen, luminiscenzfreien, nicht sublimierbaren Körper. Der dem Chinon zugrunde liegende Kohlenwasserstoff war bisher nicht zu erhalten.

5,5'-Dimethyl-2,2'-dithienyl gibt in noch schlechterer Ausbeute mit Phtalsäureanhydrid und Aluminiumchlorid praktisch nur die Di-säure, die aus denselben Analogiegründen wie das 3,3'-Diacetyl-5,5'-dimethyl-2,2'-dithienyl[1]) als *5,5'-Dimethyl-2,2'-dithienyl-3,3'-diphtaloylsäure* (IV) anzusprechen ist. Durch Ringschluß zu einem dem 1,1'-Di-

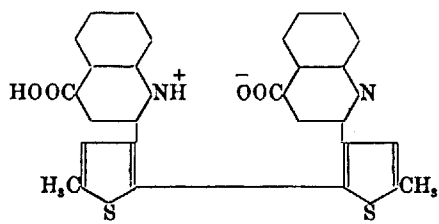


anthrachinonyl isologen dimethylierten 2,2'-Di-β-thiophanthrenchinonyl zu kommen, gelang bisher nicht.

Herr Kollege Boëtius hat uns in dieser und den folgenden Arbeiten durch Anfertigung der Mikroanalysen wieder freundlichst unterstützt.

---

[1]) Steinkopf u. v. Petersdorff, A. 543, 119 (1940). — In dieser Arbeit ist versehentlich im experimentellen Teil die Darstellung des *5-Phenyl-2-[2-chinolyl]-thiophens* nicht beschrieben worden. Dies wird jetzt nachgeholt. Übrigens ist dort auf S. 122 die Formel des 3,3'-Di-[chinolyl-4-carbonsäure]-5,5'-dimethyl-2,2'-dithienyls versehentlich falsch gedruckt. Dies ist die richtige:



Versuche.

2,2'-Dithienyl-5-phtaloylsäure (I)
und 2,2'-Dithienyl-5,5'-diphtaloylsäure (II).

In eine Mischung von 9 g feinstgepulvertem Phtalsäureanhydrid, 5 g 2,2'-Dithienyl und 150 ccm Schwefelkohlenstoff werden auf dem siedenden Wasserbade unter Rühren in $1^1/_2$ Stunden 12 g frisch sublimiertes Aluminiumchlorid gegeben. Nach weiteren 2 Stunden wird warm dekantiert, der Bodenkörper mit verdünnter Salzsäure zersetzt, der sich bildende gelbbraune Körper mit Wasser gewaschen, 2-mal mit je 400 ccm verdünnter Sodalösung ausgekocht, vom Unlöslichen filtriert und das Filtrat angesäuert. Man filtriert ausgeschiedene Säure erst ab, wenn mitgefallener Schwefel fest geworden ist, zieht die Masse mehrmals mit Toluol aus und krystallisiert den sich aus der Toluollösung ausscheidenden Körper 2-mal aus Benzol um. Ausbeute an *2,2'-Dithienyl-5-phtaloylsäure* 1,04 g. Hellgelbe Nädelchen vom Schmelzp. 176,5°.

22,10 mg Subst.: 49,54 mg CO_2, 6,40 mg H_2O.

$C_{16}H_{10}O_3S_2$ Ber. C 61,14 H 3,18 Gef. C 60,98 H 3,24.

Die Säure ist in heißem Wasser schwer und in Äther sowie heißem Alkohol, Benzol und Chloroform leicht löslich. Sie bildet ein schwer lösliches, gut krystallisierendes Natriumsalz und löst sich in konz. Schwefelsäure mit dunkelvioletter Farbe.

Der in Toluol unlösliche Teil wird aus Benzoesäureester umkrystallisiert. Waschen mit Äther, trocknen i. Hochv. bei 150°. Die *2,2'-Dithienyl-5,5'-diphtaloylsäure* bildet eine gelbbraune, krystalline Substanz vom Schmelzp. 300°. Ausbeute 1,25 g.

25,67 mg Subst.: 58,73 mg CO_2, 7,11 mg H_2O.

$C_{24}H_{14}O_6S_2$ Ber. C 62,34 H 3,03 Gef. C 62,40 H 3,10.

In allen sonstigen organischen Lösungsmitteln unlöslich. Konz. Schwefelsäure löst dunkelrot.

2,2'-Di-α-thiophanthrenchinonyl (III).

0,75 g Dithienyl-diphtaloylsäure, 5 g trocknes Kochsalz und 4 g gepulvertes Aluminiumchlorid werden, innig vermengt, in ein auf 160° geheiztes Bad gegeben. Man steigert

die Temperatur schnell auf 210° und hält sie $^1/_4$ Stunde auf dieser Höhe. Das schwarze, zähflüssige Reaktionsgemisch wird dann mit säurehaltigem Wasser zersetzt, der abfiltrierte Rückstand sehr gut bei 200° getrocknet und 2-mal i. Hochv. sublimiert. Bei über 360° gehen orangerote Nädelchen über. Schmelzp. 498° (unkorr.) und 507° (korr.). Ausbeute 3—4 Proc. d. Th.

4,834 mg Subst.: 11,970 mg CO_2, 1,025 mg H_2O.

$C_{24}H_{10}O_4S_2$ Ber. C 67,60 H 2,34 Gef. C 67,53 H 2,37.

Der Körper löst sich nur in konz. Schwefelsäure mit tief weinroter Farbe. Alkalisches Hydrosulfit gibt weinrote Küpe. Der feste Körper zeigt unter der Quarzquecksilberlampe goldorangefarbene Luminiscenz.

5,5'-Dimethyl-2,2'-dithienyl-3,3'-diphtaloylsäure (IV).

Analog wie I und II aus 2 g 5,5'-Dimethyl-2,2'-dithienyl, 5 g Phtalsäureanhydrid, 125 ccm Schwefelkohlenstoff und 10 g Aluminiumchlorid.

Nach der Zersetzung mit Salzsäure wird das gelbe Reaktionsprodukt 3-mal mit je 100 ccm 10-proc. Sodalösung ausgekocht, die Filtrate werden angesäuert. Es scheiden sich über Nacht hellgelbe Nadeln aus, die aus Wasser umkrystallisiert werden. Die Säure enthält 1 Mol Krystallwasser. Schmelzp. 147°.

22,38 mg Subst.: 50,65 mg CO_2, 8,18 mg H_2O. — 37,92 mg Subst.: 35,75 mg $BaSO_4$.

$C_{26}H_{18}O_6S_2.H_2O$	Ber.	C 61,41	H 3,94	S 12,60
	Gef.	„ 61,73	„ 4,09	„ 12,95.

Die Säure ist löslich in Äther, Alkohol, Benzol, unlöslich in Benzin. Konz. Schwefelsäure löst mit braungelber Farbe.

5-Phenyl-2-[2-chinolyl]-thiophen.

1,5 g 5-Phenyl-2-[2-chinolyl-4-carbonsäure]-thiophen[1]) werden im Gemisch mit überschüssigem Natronkalk trocken destilliert. 0,9 g Rohprodukt. Man krystallisiert aus Benzin (Siedep. 90—100°) und sublimiert i. Hochv. Krystalle vom Schmelzp. 144—145,5°. Schwer löslich in Äther, sehr schwer in Alkohol. Luminiscenz der schwefelsauren Lösung unter der Quarzquecksilberlampe gelbgrün.

3,844 mg Subst.: 11,205 mg CO_2, 1,570 mg H_2O.

$C_{19}H_{13}NS$ Ber. C 79,43 H 4,56 Gef. C 79,50 H 4,57.

[1]) A. **543**, 126 (1940).

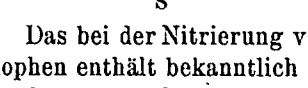
Studien in der Thiophenreihe. LIV.

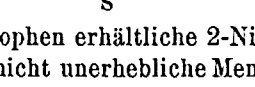
Die Mercurierung nitrierter Thiophene;

von *Wilhelm Steinkopf.*

Thiophene mit freien α-Stellungen lassen sich im allgemeinen leicht nach der Methode von Volhard[1]) mit Sublimat bei Gegenwart von Natriumacetat in Chlormercuriverbindungen überführen. Daß 2-Nitrothiophen dies trotz einer freien α-Stellung nicht tut, wurde schon früher gezeigt[2]). Ebenso verhält sich 3-Nitrothiophen trotz zweier freier α-H-Atome.

Beide Nitrothiophene lassen sich aber durch Kochen mit Mercuriacetat in Eisessig mercurieren. 3-Nitrothiophen reagiert dabei unter glatter Bildung des *2,4,5-Tri-[acetoxymercuri]-3-nitrothiophens* (I), das sich mit Jod–Jodkalium zum *2,4,5-Trijod-3-nitrothiophen* umsetzen läßt.

I 

II 

Das bei der Nitrierung von Thiophen erhältliche 2-Nitrothiophen enthält bekanntlich stets nicht unerhebliche Mengen des 3-Isomeren[3]). Infolgedessen bekommt man auch bei seiner Mercurierung ein Gemisch. Arbeitet man mit einem nur durch Wasserdampfdestillation gereinigten Nitrothiophen, so überwiegt darin das *2,3-Di-[acetoxymercuri]-5-nitrothiophen* (II) — die Stellung der $HgOCOCH_3$-Gruppe ergibt sich aus der Erfahrungstatsache, daß in α-Stellung sitzende Substituenten 2. Ordnung keinen Substituenten in ihre Nachbarstellung eintreten lassen —, denn mit Jod–Jodkalium erhält man daraus zur Hauptsache ein Dijodderivat vom Schmelzp. 98—99°, das nur das *2,3-Dijod-5-nitrothiophen* sein kann.

[1]) A. **267**, 176 (1892).
[2]) Steinkopf u. Bauermeister, A. **403**, 53 (1914).
[3]) Steinkopf u. Höpner, A. **501**, 176 (1933).

Ein solches, aber mit dem Schmelzp. 79—80°, ist schon früher bei der Nitrierung des 2,3-Dijodthiophens beschrieben worden[1]). Bei der Nachprüfung hat sich aber ergeben, daß hier ein Irrtum vorlag, indem das damals erhaltene und noch in sehr geringer Menge vorhandene Präparat sich durch fraktionierte Krystallisation in einen tiefer und einen höher schmelzenden Anteil zerlegen ließ. Der Analyse nach liegt in dem tiefer schmelzenden unreines 2,3-Dijod-5-nitrothiophen vor, während der höher schmelzende zur Hauptsache Jodnitrothiophen war. Es ist also zum Teil bei der Nitrierung des 2,3-Dijodthiophens ein Jod durch die Nitrogruppe ersetzt worden, und da erfahrungsgemäß Jod in α-Stellung viel lockerer als in β-Stellung sitzt, muß der Körper *2-Nitro-3-jodthiophen* sein.

Demnach ist die Angabe, 2,3-Dijod-5-nitrothiophen schmelze bei 79—80°, zu streichen.

Mercuriert man 3-Nitrothiophen bei Temperaturen unter 100° in 50-proc. Essigsäure, so resultiert eine Di-[acetoxymercuri]-verbindung, die nach früheren Erfahrungen[2]) *2,5-Di-[acetoxymercuri]-3-nitrothiophen* sein muß. Daraus läßt sich mit Jod–Jodkalium *2,5-Dijod-3-nitrothiophen* erhalten.

Mercuriert man ein Nitrothiophen, das 3-mal aus Benzin umkrystallisiert ist, in kochendem Eisessig und setzt das Mercurierungsprodukt mit Jod–Jodkalium um, so bekommt man ein Jodprodukt, das nach mehrmaligem Umkrystallisieren sich mit dem aus 3-Nitrothiophen erhältlichen *2,4,5-Trijod-3-nitrothiophen* als identisch erweist.

Durch Zersetzung mit Salzsäure resultiert übrigens aus dem Mercurierungsprodukt ein Nitrothiophen, das nach seinem hohen Schmelzpunkt überwiegend aus 3-Nitrothiophen besteht.

Es liegt also in der Mercurierung der zweite Nachweis der Anwesenheit von 3-Nitrothiophen in dem durch Nitrierung von Thiophen zu erhaltenden 2-Nitrothiophen.

Die durch Nitrieren von 2-Thiophensäure resultierende Nitro-2-thiophensäure ist nachgewiesenermaßen ein Gemisch der 4- und 5-Nitroverbindung[3]). Kocht man sie mit Mercuri-

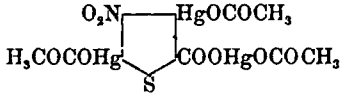
---

[1]) Steinkopf, Schmitt u. Fiedler, A. 527, 251 (1937).

[2]) Steinkopf u. Killingstad, A. 532, 288 (1937).

[3]) Römer, B. 20, 116 (1887); Steinkopf u. P. J. Müller, A. 448, 210 (1926); Rinkes, R. [4] 51, 1134 (1932).

acetat in Eisessig, so erhält man einen Körper A, der nach Analyse und Verhalten ein Gemisch von I und III sein muß. Denn er liefert bei der Destillation mit Salzsäure *3-Nitrothiophen* als flüchtigen und eine Nitrothiophensäure als nicht flüchtigen Bestandteil, die bei erneuter Mercurierung und Zersetzung wieder 3-Nitrothiophen gibt.

III 

Dieses 3-Nitrothiophen ist übrigens das reinste, das bisher erhalten wurde, so daß hier die beste und einfachste Methode zur Darstellung kleiner Mengen reinsten 3-Nitrothiophens vorliegt.

Beim Umsatz des Mercurierungsproduktes mit Jod–Jodkalium entsteht demnach wieder das oben erwähnte *2,4,5-Trijod-3-nitrothiophen.*

Aus der Mutterlauge von A fällt Wasser in geringer Menge einen Körper, der bei der Destillation mit Salzsäure ein Nitrothiophen gibt, das dem Schmelzpunkt nach zur Hauptsache ebenfalls 3-Nitrothiophen ist. 5-Nitro-2-thiophensäure, die ja 2-Nitrothiophen ergeben müßte, reagiert also mit Mercuriacetat so gut wie gar nicht.

Auch 2,4- und 2,5-Dinitrothiophen lassen sich mit Mercuriacetat nicht umsetzen, seltsamerweise aber auch das durch Nitrieren von 2-Bromthiophen erhaltene Nitro-2-bromthiophen[1]), dessen nicht sichere Konstitution durch die Mercurierung bewiesen werden sollte. Doch da es bei 24-stündigem Stehenlassen mit überschüssigem Brom Tetrabromthiophen gibt und nachgewiesenermaßen nur die α-ständige Nitrogruppe auf diese Weise entfernt wird[2]), schließt dies die Formel eines 3-Nitro-2-bromthiophens aus und bestätigt die früher vermutete eines *5-Nitro-2-bromthiophens.*

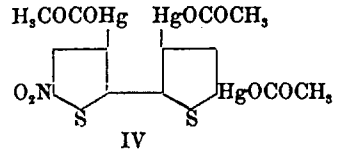
Für die beim Kochen von 5-Nitro-2,2'-dithienyl mit Mercuriacetat in Eisessig entstehende Tri-[acetoxymercuri]-verbindung dürfte Formel IV wahrscheinlich sein, da im 2,2'-Dithienyl außer den 5- und 5'-Stellungen die 3- und 3'-Wasserstoffatome die reaktionsfähigsten sind[3]), wobei die Reaktionsfähigkeit des einen noch durch die meta-dirigierende Kraft der Nitrogruppe verstärkt wird.

---

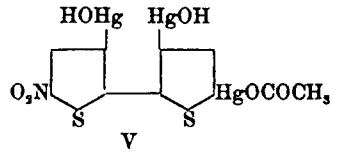
[1]) Steinkopf, Jacob u. Penz, A. 512, 161 (1934).

[2]) Ebenda, S. 137.

[3]) Steinkopf, v. Petersdorff u. Gording, A. 527, 272 (1937).



IV



V

Der orangefarbene Körper färbt sich beim Kochen mit Wasser intensiv rot. Der Analyse nach spalten sich dabei 2 Mol Essigsäure ab; annehmbar wird das an den beiden β-ständigen Acetoxymercurigruppen der Fall sein, so daß dem Körper Formel V eines *3,3'-Di-[hydroxymercuri]-5'-acetoxymercuri-5-nitro-2,2'-dithienyls* zugesprochen werden darf. Dann muß das daraus mit Jod-Jodkalium erhältliche Trijodprodukt das *5-Nitro-3,3',5'-trijod-2,2'-dithienyl* sein, das in zwei offenbar physikalisch isomeren Formen aufzutreten vermag.

Versuche.

2,4,5-Tri-[acetoxymercuri]-3-nitrothiophen (I).

1 g 3-Nitrothiophen wird mit einer filtrierten Lösung von 6 g Quecksilberoxyd in 50 ccm Eisessig unter Rückfluß gekocht. Nach etwa 30—40 Minuten beginnt ein fester Körper auszufallen, der sich rasch vermehrt. Nach etwa 1 Stunde wird heiß abfiltriert und mit Eisessig, Wasser, Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 3,5 g. Amorpher Körper, der sich oberhalb 270° allmählich dunkel färbt, ohne zu schmelzen.

5,002 mg Subst.: 3,339 mg Hg.

$C_{10}H_9O_8NSHg_3$ Ber. Hg 66,45 Gef. Hg 66,75.

In heißem Eisessig äußerst schwer löslich, sonst unlöslich.

2,4,5-Trijod-3-nitrothiophen.

3 g 2,4,5-Tri-[acetoxymercuri]-3-nitrothiophen werden mit 9 g Jod und 15 g Jodkalium in 30 ccm Wasser 3 Stunden unter Beheizung mit Dampf geschüttelt. Nach dem Erkalten wird filtriert, der grüne Rückstand mit Äther ausgezogen, der Äther verdampft. Der Rückstand gibt aus Benzol gelbe Krystalle vom Schmelzp. 169,5—170,5°.

5,129 mg Subst.: 7,085 mg AgJ.

$C_4O_2NJ_3S$ Ber. J 75,15 Gef. J 74,67.

In Äther ziemlich schwer, in heißem Aceton und Essigester ziemlich leicht, in heißem Alkohol und Chloroform schwer und in Benzin kaum löslich.

2,5-Di-[acetoxymercuri]-3-nitrothiophen.

1 g 3-Nitrothiophen wird mit einer Lösung von 4 g Mercuriacetat in 40 ccm 50-proc. Essigsäure $^1/_2$ Stunde auf 55—60°, dann 1 Stunde auf 95° erwärmt. Bis zum nächsten Tage scheiden sich 0,34 g aus, viel Wasser fällt aus dem Filtrat noch 0,8 g. Aus Eisessig Mikrokrystalle. Im vorgeheizten Bade Zersetzung bei etwa 220°.

5,190 mg Subst.: 3,276 mg Hg.

$C_8H_7O_6NSHg_2$ Ber. Hg 62,02 Gef. Hg 63,12.

Die Substanz enthält sehr geringe Mengen der Tri-[acetoxymercuri]-verbindung. Benzol und Aceton lösen nicht.

2,5-Dijod-3-nitrothiophen.

0,8 g Di-[acetoxymercuri]-3-nitrothiophen werden mit 2 g Jod, 4 g Jodkalium und 8 ccm Wasser wie oben umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird mit Wasserdampf destilliert und aus Benzin (Siedep. 70—80°) umkrystallisiert. Gelbe Nädelchen vom Schmelzp. 108,5 bis 110°.

6,356 mg Subst.: 7,830 mg AgJ.

$C_4HO_2NJ_2S$ Ber. J 66,67 Gef. J 66,59.

In Äther, Aceton und Benzol in der Kälte, in Alkohol in der Wärme leicht löslich.

Mercurierung von 2-Nitrothiophen.

15 g Nitrothiophen [erhalten durch Nitrieren von Thiophen[1]), Wasserdampfdestillation und Abpressen auf Ton; Schmelzp. 43—44°] werden mit einer filtrierten Lösung von 100 g Quecksilberoxyd in 600 ccm Eisessig 2 Stunden unter Rückfluß gekocht; dann wird von wenig Ungelöstem filtriert. Über Nacht scheidet sich ein amorpher, farbloser Körper aus, der nach Verdünnen des dicken Breis mit Eisessig abfiltriert und mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen wird. Ausbeute 41 g. Er läßt sich aus viel Eisessig (450 ccm auf 18 g) umkrystallisieren und besitzt keinen Schmelzpunkt.

5,304 mg Subst.: 3,410 mg Hg. Gef. Hg 64,29.

$C_8H_7O_6NSHg_2$ Ber. Hg 62,02.

(Di-[acetoxymercuri]-nitrothiophen).

$C_{10}H_9O_8NSHg_3$ Ber. Hg 66,45.

(Tri-[acetoxymercuri]-nitrothiophen).

Bei der Destillation des Rohproduktes mit Salzsäure geht Nitrothiophen vom Schmelzp. 45—47,5° über.

---

[1]) Steinkopf, A. **403**, 27 (1914).

Werden 10 g des Rohproduktes mit 25 g Jod, 45 g Jodkalium und 100 ccm Wasser wie oben umgesetzt, so erhält man bei der Dampfdestillation des anfallenden Körpers 2,5 g *2,3-Dijod-5-nitrothiophen*, das aus Benzin (Siedep. 70—80°) in gelben Blättchen vom Schmelzp. 98—99° krystallisiert.

8,024 mg Subst.: 9,905 mg AgJ.

$C_4HO_2NJ_2S$ Ber. J 66,67 Gef. J 66,72.

Leicht löslich in Äther, Aceton und heißem Alkohol, ziemlich leicht in Benzol.

Das mit Dampf nicht Flüchtige ist dem Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt nach unreines *2,4,5-Trijod-3-nitrothiophen*.

Dieses erhält man rein, wenn man von einem 3-mal aus Benzin (Siedep. 60—70°) umkrystallisierten Nitrothiophen ausgeht, dies wie oben mercuriert und aus Eisessig umkrystallisiert. Die Acetoxymercuriverbindung, die fast denselben Quecksilbergehalt wie die obige zeigt, und die bei der Destillation mit Salzsäure ein am 3-Isomeren angereichertes Nitrothiophen vom Schmelzp. 51—54° gibt, setzt man mit Jod-Jodkalium um. Man krystallisiert das Rohprodukt 2-mal aus Benzin (Siedep. 100 bis 110°). Schmelzp. 166—167°. Mischschmelzpunkt mit *Trijod-3-nitrothiophen* 167—169°.

3-Nitrothiophen.

12 g Nitro-2-thiophensäure, dargestellt nach Römer[1]) und aus Benzol-Benzin umkrystallisiert, vom Schmelzp. 130—135°, wurden mit einer Lösung von 72 g Quecksilberoxyd in 480 ccm Eisessig 2 Stunden gekocht. Es wurde heiß filtriert und der beim Erkalten aus dem Filtrat ausfallende fast weiße, voluminöse Niederschlag mit etwas Eisessig, heißem, dann kaltem Wasser digeriert und bei 125° getrocknet. Ausbeute 14,5 g (A).

0,2160 g Subst.: 0,1622 g HgS.

$C_{11}H_9O_{10}NSHg_3$ Ber. Hg 63,36
$C_{10}H_9O_8NSHg_3$ „ „ 66,45 Gef. Hg 64,75.

Die Mutterlauge von A gibt mit Wasser 2,5 g eines Körpers B.

5 g von A werden mit verdünnter Salzsäure destilliert, zur Trennung von wenig Quecksilber wird Übergehendes in Äther aufgenommen, dieser getrocknet und verjagt. 0,6 g *3-Nitrothiophen* vom Schmelzp. 77,5—78,5°, der nach dem Umkrystallisieren aus Benzin (Siedep. 70—80°) auf 78—79° steigt[2]).

24,35 mg Subst.: 2,18 ccm N (17°, 752 mm).

$C_4H_3O_2NS$ Ber. N 10,85 Gef. N 10,43.

---

[1]) B. 20, 116 (1887).

[2]) Rinkes, R. 51, 1134 (1932), fand den Schmelzp. zu 67—69°. Steinkopf u. Höpner, A. 501, 175 (1933), fanden ihn zu 75—77°.

Aus dem ursprünglichen Destillationsrückstand wurde durch Ausäthern in geringer Menge eine Nitrothiophensäure erhalten, die bei erneutem Mercurieren und Zersetzen wieder 3-Nitrothiophen gab.

B liefert bei der Destillation mit Salzsäure ein bei 54—60° schmelzendes Gemisch von 2- und 3-Nitrothiophen.

Wird A wie oben mit Jod-Jodkalium umgesetzt, so resultiert *2,4,5-Trijod-3-nitrothiophen* vom Schmelzpunkt und Mischschmelzp. 167 bis 169°.

6,300 mg Subst.: 8,726 mg AgJ.

$C_4O_2NJ_3S$ Ber. J 75,17 Gef. J 74,87.

3-Jod-2-nitrothiophen.

Das durch Nitrieren von 2,3-Dijodthiophen früher[1]) erhaltene Produkt ließ sich durch mehrfache fraktionierte Krystallisation aus Benzin (Siedep. 70—110°) in einen leichter löslichen bei 67—70° schmelzenden Anteil A und in einen bei 131—134° schmelzenden Anteil B zerlegen. A erwies sich nach der Analyse als unreines Dijod-nitrothiophen, B zur Hauptsache als *3-Jod-2-nitrothiophen.*

A. 4,080 mg Subst.: 0,136 ccm N (20,5°, 745 mm). — 7,526 mg Subst.: 9,110 mg AgJ.

$C_4HO_2NJ_2S$ Ber. N 3,67 J 66,67 Gef. N 3,80 J 65,43.

B. 2,655 mg Subst.: 0,122 ccm N (29°, 742,5 mm). — 3,010 mg Subst.: 2,985 mg AgJ.

$C_4H_2O_2NJS$ Ber. N 5,49 J 49,80 Gef. N 5,21 J 53,60.

Die Substanz enthielt offenbar noch geringe Mengen von A. Zur weiteren Reinigung reichte sie nicht aus.

Mercurierung von 5-Nitro-2,2'-dithienyl.

1 g Nitrodithienyl[2]) wird mit 10 g Mercuriacetat in 100 ccm Eisessig 2 Stunden im siedenden Wasserbade erhitzt. Über Nacht fällt ein Haufwerk feiner gelber Nädelchen, die aus viel Eisessig umkrystallisiert werden. Beim Trocknen im Vakuumexsiccator wird das zunächst gelbe *3,3',5'-Tri-[acetoxymercuri]-5-nitro-2,2'-dithienyl* (IV) orangegelb und beim Erhitzen auf 140° orangerot und amorph.

6,253 mg Subst.: 3,857 mg Hg.

$C_{14}H_{11}O_8NS_2Hg_3$ Ber. Hg 60,91 Gef. Hg 61,68.

---

[1]) Steinkopf, Schmitt u. Fiedler, a. a. O.

[2]) Der früher, Steinkopf u. Köhler, A. 522, 25 (1936), zu 109° angegebene Schmelzpunkt wurde jetzt zu 113—113,5° gefunden.

Kochen mit Wasser führt die Substanz unter Essigsäureabspaltung in das intensiv rote *3,3'-Di-[hydroxymercuri]-5'-acetoxymercuri-5-nitro-2,2'-dithienyl* (V) über.

5,216 mg Subst.: 3,497 mg Hg.

$C_{10}H_7O_6NS_2Hg_3$ Ber. Hg 66,59 Gef. Hg 67,04.

Unlöslich in Dioxan, Nitrobenzol und Benzoesäureester, sehr schwer löslich in Eisessig mit gelber Farbe. Kein Schmelzpunkt.

0,9 g der Substanz wurden wie oben mit 2,5 g Jod, 5 g Jodkalium und 10 ccm Wasser umgesetzt und aufgearbeitet. Beim Umkrystallisieren aus *sehr* viel Alkohol kommt das *5-Nitro-3,3',5'-trijod-2,2'-dithienyl* in 2 Modifikationen heraus, orangefarbenen Plättchen bzw. feinsten Nädelchen; letztere kann man durch Dekantieren praktisch quantitativ von den schweren Plättchen trennen. Beide zeigen Schmelzpunkt und Mischschmelzp. 187—189°.

3,743 mg Subst.: 0,086 ccm N (23°, 748 mm). — 5,401 mg Subst.: 6,440 mg AgJ.

$C_8H_2O_3NJ_3S_2$ Ber. N 2,44 J 64,69 Gef. N 2,61 J 64,45.

Leicht löslich in Pyridin und heißem Benzol, sehr schwer in Äther, Aceton und Alkohol auch beim Kochen.

Studien in der Thiophenreihe. LV.

2-Methyl-3-äthyl- und 3-Methyl-2-äthylthiophen und Derivate;

von *Wilhelm Steinkopf*, *Anton Merckoll* und *Hans Strauch*.

Die Prüfung eines Schieferteeröls auf Thiophenhomologe durch Acetylierung und Charakterisierung der dabei erhaltenen Ketone durch ihre p-Nitrophenylhydrazone, über die an anderer Stelle berichtet werden wird, führte zu bekannten und zu unbekannten Substanzen. Um letztere möglicherweise zu identifizieren, war es nötig, bisher nicht bekannte Thiophenhomologe darzustellen und in gleicher Weise umzusetzen. Zugleich sollte dadurch die Kenntnis isomerer Thiophenhomologer vertieft werden.

Von Methyläthylthiophenen waren das 2,4-[1]) und das 2,5-[1,2])Derivat bekannt. Wir haben jetzt das 2,3- und 3,2-Derivat dargestellt.

Die Methoden waren die üblichen. Für die 2,3-Verbindung wurde Natrium-acetbernsteinsäureester analog äthyliert, wie ihn Kressner[3]) methyliert hat, und der *α-Äthyl-α-acetbernsteinsäureester* dann zur *β-Äthyl-lävulinsäure* verseift. Letztere gibt beim Destillieren mit Phosphortrisulfid *2-Methyl-3-äthylthiophen*. Das daraus erhältliche Acetylprodukt wird als *2-Methyl-3-äthyl-5-acetothienon* aufgefaßt, da erfahrungsgemäß bei Friedel-Craftsschen Reaktionen in der Thiophenreihe stets zuerst freie α-H-Atome acyliert werden.

Von den Quecksilberderivaten ließ sich das *5-Chlormercuri-2-methyl-3-äthylthiophen*, dessen Konstitution ebenfalls auf Analogie basiert, zum *5-Jod-2-methyl-3-äthylthiophen* umsetzen, das mit Kupferbronze *5,5'Dimethyl-4,4'-diäthyl-2,2'-dithienyl* (I) lieferte.

I

3-Methyl-2-äthylthiophen wurde durch Reduktion nach Clemmensen aus 3-Methyl-2-acetothienon dargestellt, dessen Konstitution daraus hervorgeht, daß es bei der Oxydation eine bei 143° schmelzende Carbonsäure gibt[4]), die mit der 3-Thiotolen-2-carbonsäure vom Schmelzp. 148° identisch sein muß[5]), da alle übrigen eventuell in Betracht kommenden Thiotolencarbonsäuren erheblich tiefer schmelzen. Das Acetylierungsprodukt wird analog dem Isomeren als *3-Methyl-2-äthyl-5-acetothienon* angesprochen. Das 3-Methyl-2-äthylthiophen wurde durch einige Quecksilberderivate charakterisiert.

---

[1]) Shepard, Am. Soc. 54, 2951 (1938).
[2]) Steinkopf u. Schubart, A. 424, 1 (1920).
[3]) A. 192, 137 (1878).
[4]) Demuth, B. 18, 3026 (1885); Gerlach, A. 267, 153 (1892).
[5]) Steinkopf u. Jacob, A. 515, 276 (1935).

Die Tabelle zeigt die Schmelz- bzw. Siedepunkte der beiden Isomeren:

	2,3-Derivat	3,2-Derivat
Methyläthylthiophen .	Siedep. 156—157°	Siedep. 160—161,5°
HgCl-Verbindung . .	Schmelzp. 150—151°	Schmelzp. 172—173°
HgJ-Verbindung . . .	„ 157,5—158°	„ 156—157°
Hg-Dithienylderivat .	„ 85—85,5°	„ 99—100°
Acetylderivat	Siedep. 132—134° (14 mm)	Siedep. 140—143,5° (14 mm)
Dessen p-Nitrophenylhydrazon.	Schmelzp. 189,5°	Schmelzp. 186—187°

Versuche.

α-Äthyl-α-acetbernsteinsäure-diäthylester.

180 g Acetbernsteinsäureester, 180 g Benzol und 19 g Natrium werden 2 Stunden auf dem Wasserbade bis zur Lösung des Metalls erwärmt. Nach Zugabe von 150 g Jodäthyl wird noch 4 Stunden erhitzt. Ausgeschiedenes Jodnatrium wird durch Wasserzusatz gelöst, das Benzol mit Dampf abdestilliert, der Rückstand ausgeäthert, der Äther getrocknet, verjagt und der Rest fraktioniert. Der Ester siedet bei 143—145° (14 mm). Ausbeute 61 g.

23,35 mg Subst.: 50,36 mg CO_2, 16,49 mg H_2O.

$C_{12}H_{20}O_5$ Ber. C 59,01 H 8,19 Gef. C 58,82 H 7,89.

β-Äthyllävulinsäure. Der Ester wird mit dem gleichen Volumen Salzsäure 1:3 unter Rückfluß bis zur Lösung etwa 15 Stunden gekocht. Man äthert aus, trocknet mit Natriumsulfat und destilliert den Ätherverdampfrückstand. Siedep. 144—146° (14 mm). Ausbeute 20 g. Dickflüssiges Öl.

32,58 mg Subst.: 68,64 mg CO_2, 23,58 mg H_2O.

$C_7H_{12}O_3$ Ber. C 58,33 H 8,33 Gef. C 57,90 H 8,09.

2-Methyl-3-äthylthiophen.

20 g Äthyllävulinsäure werden, mit 20 g Phosphortrisulfid innig gemischt, in einer Retorte im Ölbade erhitzt. Bei 130—140° beginnt lebhafte Reaktion, und unter starkem Schäumen destilliert ein gelbes Öl. Man destilliert es mit Wasserdampf, behandelt Übergehendes in Äther mit verdünnter Natronlauge, trocknet den Äther, verjagt ihn und rektifiziert. Siedep. 156—157°. Ausbeute 4 g.

15,38 mg Subst.: 37,49 mg CO_2, 11,39 mg H_2O.

$C_7H_{10}S$ Ber. C 66,59 H 7,94 Gef. C 66,46 H 8,27.

5-Chlormercuri-2-methyl-3-äthyl-thiophen. 1 g Methyläthylthiophen in 80 ccm Alkohol, dazu 70 ccm gesättigte Sublimat- und 15 ccm 33-proc. Natriumacetatlösung. Sofort beginnt Bildung eines Niederschlags. Nach 30 Stunden wird dieser abfiltriert (8 g) und aus Alkohol umkrystallisiert. Nadeln vom Schmelzp. 150—151°.

24,54 mg Subst.: 13,64 mg Hg.

C_7H_9ClSHg Ber. Hg 55,48 Gef. Hg 55,60.

Löslich kalt in Aceton und Chloroform, heiß in Alkohol, Ligroin und Benzol.

2,2'-Dimethyl-3,3'-diäthyl-5,5'-quecksilberdithienyl. Zur Lösung von 1 g Chlormercuri-methyl-äthylthiophen in 13 ccm Aceton werden 0,84 g (2 Mol) Jodnatrium in Aceton gegeben. Von sich ausscheidendem Kochsalz wird nach einigem Stehen abfiltriert, im Filtrat mit Wasser krystalliner Niederschlag gefällt. Schmelzpunkt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol 85—85,5°.

2,598 mg Subst.: 1,151 mg Hg.

$C_{14}H_{18}S_2Hg$ Ber. Hg 44,45 Gef. Hg 44,30.

Löslich in Aceton und Benzol in der Kälte, heiß in Alkohol und Ligroin.

5-Brommercuri-2-methyl-3-äthyl-thiophen. Durch Kochen von 0,3 g des Quecksilber-dithienyls und 0,44 g Quecksilberbromid in etwa 25 ccm Aceton. Ein Teil krystallisiert aus; der Rest wird mit Wasser gefällt. Aus Alkohol seidenglänzende Nadeln vom Schmelzp. 165,5—166,5°.

20,81 mg Subst.: 10,30 mg Hg.

C_7H_9BrSHg Ber. Hg 49,38 Gef. Hg 49,50.

5-Jodmercuri-2-methyl-3-äthyl-thiophen. Wie beim Bromid, aber mit Quecksilberjodid. Aus Alkohol Nadeln, die sich leicht rötlich färben. Schmelzp. 157,5—158°.

4,612 mg Subst.: 2,046 mg Hg.

C_7H_9JSHg Ber. Hg 44,24 Gef. Hg 44,36.

2-Methyl-3-äthyl-5-acetothienon.

4 g Methyl-äthylthiophen in 10 ccm Petroläther. Dazu 4 g Acetylchlorid und 4 g Aluminiumchlorid unter Wasserkühlung. Nach 24 Stunden wird wie üblich aufgearbeitet. Siedep. 132—134° (16 mm). Ausbeute 0,9 g.

17,43 mg Subst.: 41,16 mg CO_2, 11,19 mg H_2O.

$C_9H_{12}OS$ Ber. C 64,23 H 7,19 Gef. C 64,40 H 7,28.

p-Nitrophenylhydrazon. Kochen von 0,9 g des Ketons mit der gleichen Menge p-Nitrophenylhydrazin und 70 ccm Alkohol 24 Stunden

unter Rückfluß. Einengen und aus Alkohol umkrystallisieren. Ausbeute 1,1 g. Schmelzp. 189,5°.

13,81 mg Subst.: 30,15 mg CO_2, 7,14 mg H_2O.

$C_{15}H_{17}O_2N_3S$ Ber. C 59,41 H 5,61 Gef. C 59,53 H 5,78.

Leicht löslich in Aceton, Chloroform und Pyridin, wenig in Benzol und unlöslich in Äther und Ligroin.

5-Jod-2-methyl-3-äthyl-thiophen.

7 g 5-Chlormercuri-2-methyl-3-äthylthiophen werden mit 5 g Jod, 12 g Jodnatrium und 90 ccm Wasser mehrere Stunden geschüttelt. Entstehendes Öl wird mit Bisulfit entfärbt und mit Wasserdampf übergetrieben. Übergehendes wird in Äther aufgenommen und dieser nach dem Trocknen verjagt. Rückstand siedet bei 103—103,5° (4 mm). Ausbeute 1,4 g.

19,95 mg Subst.: 25,09 mg CO_2, 7,14 mg H_2O.

C_7H_9JS Ber. C 33,33 H 3,57 Gef. C 34,30 H 4,00.

5,5'-Dimethyl-4,4'-diäthyl-2,2'-dithienyl (I).

1,4 g 5-Jod-2-methyl-3-äthylthiophen und 2 g Kupferbronze werden im Ölbad bis 210° erhitzt. Temperatur steigt dann rasch freiwillig bis etwa 245°. Dann wird 1 Stunde bei 225° gehalten, nach dem Erkalten die zerkleinerte Schmelze mit Äther ausgekocht, dieser verdampft, Rückstand mit Wasserdampf destilliert, nicht Übergehendes wieder in Äther aufgenommen, dieser mit Chlorcalcium getrocknet und wieder verjagt. Schmieriger Rückstand wird im Hochvakuum sublimiert, wobei man bei 50—80° ein krystallines Sublimat vom Schmelzp. 48,8 bis 49,4° erhält. Ausbeute 0,15 g.

4,433 mg Subst.: 10,950 mg CO_2, 2,850 mg H_2O.

$C_{14}H_{18}S_2$ Ber. C 67,20 H 7,20 Gef. C 67,36 H 7,19.

3,3'-Di-[acetoxymercuri]-5,5'-dimethyl-4,4'-diäthyl-2,2'-dithienyl entsteht durch 2-stündiges Kochen von 0,1 g des Dimethyl-diäthyl-dithienyls mit 0,75 g Quecksilberoxyd in 4 ccm Eisessig. Dann fällt Wasser das Acetat als gelben, mikrokrystallinen Körper, der mehrmals mit Wasser ausgekocht und mit Alkohol und Äther gewaschen wird. Ausbeute 0,3 g. Zersetzung bei 225—230°.

4,285 mg Subst.: 2,188 mg Hg.

$C_{18}H_{22}O_4S_2Hg_2$ Ber. Hg 52,27 Gef. Hg 51,06.

Reinigung durch Umkrystallisieren ist wegen der Unlöslichkeit des Körpers nicht möglich.

3-Methyl-2-äthylthiophen.

20 g 3-Methyl-2-acetothienon[1]), 100 g amalgamierte Zinkspäne und 200 ccm Salzsäure 1:1 werden 4 Stunden auf 65—75° erhitzt. Schwache Schwefelwasserstoffentwicklung. Es wird dann ausgeäthert, der Äther verjagt, der Rückstand mit Wasserdampf destilliert (es bleibt viel Nichtflüchtiges zurück), Übergehendes in Äther mit Chlorcalcium getrocknet und Ätherverdampfrückstand 2-mal über Natrium destilliert. Siedep. 158,5—162° (Hauptmenge 160—161,5°). Ausbeute 3—4 g.

30,81 mg Subst.: 75,00 mg CO_2, 21,72 mg H_2O.

$C_7H_{10}S$ Ber. C 66,59 H 7,99 Gef. C 66,39 H 7,97.

$D^{22,5} = 0{,}9792$, $n_D^{17,5} = 1{,}5092$.

5-Chlormercuri-3-methyl-2-äthyl-thiophen. Analog der Darstellung des obigen Isomeren. Aus Alkohol dünne, haarartige Krystalle. Krystallisiert auch aus Toluol. Schmelzp. 172—173°, vorher Sintern.

4,131 mg Subst.: 2,312 mg Hg.

C_7H_9ClSHg Ber. Hg 55,48 Gef. Hg 55,96.

Ziemlich löslich in Aceton, wenig in Äther, sehr schwer in kaltem und ziemlich in heißem Alkohol und Chloroform.

Wird 1 g der Chlormercuriverbindung mit 1 g Jodnatrium in Aceton umgesetzt, so fällt Wasser 0,85 g eines Körpers, der beim Umkrystallisieren aus 100 ccm Alkohol 0,35 g einer bei 156—157° schmelzenden Substanz gibt. Wasser fällt aus der Mutterlauge eine wesentlich tiefer schmelzende Substanz, die aber nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Benzin und Alkohol ebenfalls bei 156—157° schmilzt. Am Licht färbt sie sich violett. Nach Jodgehalt und Analyse liegt *5-Jodmercuri-3-methyl-2-äthyl-thiophen* vor.

6,361 mg Subst.: 3,285 mg AgJ. — 5,559 mg Subst.: 2,477 mg Hg.

C_7H_9JSHg Ber. J 28,00 Hg 44,25 Gef. J 27,91 Hg 44,56.

Schwer löslich in kaltem, leicht in heißem Benzol und Chloroform. In Aceton auch in der Wärme schwer und in Alkohol sehr schwer löslich.

Die Benzinmutterlauge der tiefschmelzenden Substanz hinterließ nach dem Abdunsten des Lösungsmittels wenig einer Substanz, die aus viel Alkohol langsam, erst über Nacht, in Nädelchen herauskam,

[1]) $D^{22,5} = 1{,}1331$; $n_D^{17,5} = 1{,}5585$.

das *3,3'-Dimethyl-2,2'-diäthyl-5,5'-quecksilberdithienyl.* Es schmilzt bei 99—100°.

4,398 mg Subst.: 1,936 mg Hg.

$C_{14}H_{18}S_2Hg$ Ber. Hg 44,45 Gef. Hg 44,02.

4,5-Di-[acetoxymercuri]-3-methyl-2-äthyl-thiophen[1]). Methyläthylthiophen wird mit überschüssiger wäßriger Mercuriacetatlösung geschüttelt. Sehr bald verwandelt sich das Öl in einen krystallinen Niederschlag, der nach 15 Minuten abfiltriert und aus Eisessig umkrystallisiert wird. Blättchen vom Schmelzp. 248—250° (Zers.).

5,989 mg Subst.: 3,802 mg Hg.

$C_{11}H_{14}O_4SHg_2$ Ber. Hg 62,36 Gef. Hg 63,48.

Leicht löslich in heißem Eisessig, Benzoesäureester, Nitrobenzol, Dioxan und Tetralin, sonst schwer löslich.

3-Methyl-2-äthyl-5-acetothienon.

Darstellung analog der des 2-Methyl-3-äthyl-5-acetothienons. Siedep. 140—143,5° (14 mm). Ganz schwacher Geruch.

26,24 mg Subst.: 61,57 mg CO_2, 16,85 mg H_2O.

$C_9H_{12}OS$ Ber. C 64,23 H 7,19 Gef. C 63,99 H 7,19.

p-Nitrophenylhydrazon[1]). Wie oben, aber in 40 ccm Alkohol. 3-mal aus Alkohol umkrystallisieren. Stäbchen vom Schmelzp. 186—187°.

30,11 mg Subst.: 3,74 ccm N (22,5°; 744,5 mm).

$C_{15}H_{17}O_2N_3S$ Ber. N 13,85 Gef. N 13,91.

In Alkohol und Äther leicht, in Aceton sehr leicht, in Wasser sehr schwer löslich.

Semicarbazon[1]). Aus dem Keton mit der berechneten Menge gesättigter wäßriger Lösung von Semicarbazid-chlorhydrat und Kaliumacetat. In 3 Tagen aus 0,4 g Ausbeute 0,3 g; Schmelzpunkt nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Benzoesäureester 228,5—229° (Zers.).

23,67 mg Subst.: 3,89 ccm N (23,5°; 750,5 mm).

$C_{10}H_{15}ON_3S$ Ber. N 18,65 N 18,50.

[1]) Nach einem Versuch von Dipl.-Ing. *W. Nitschke.*

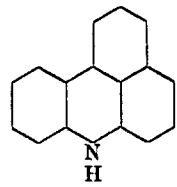
Synthese des ms-Benzacridans;

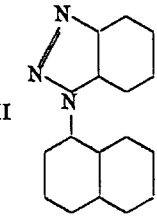
von *Hans Waldmann* und *Stephan Back**).

[Aus dem Chem. Laboratorium der Deutschen Karls-Universität Prag.]

(Eingelaufen am 22. Juni 1940.)

In einer vorhergehenden Untersuchung (a. a. O.) wurde eine Reihe von Verbindungen dargestellt, denen der Grundkörper I, das noch unbekannte ms-Benzacridan, gemeinsam ist.

I 

II 

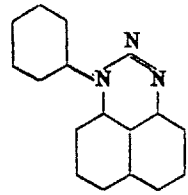
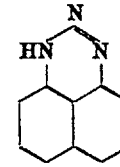
Dem 1,9-Benzanthron oder dem 1,9-Benzoxanthen[1]) gegenübergestellt, ist die CO-Gruppe des ersteren oder das O-Atom des letzteren beim ms-Benzacridan durch die NH-Gruppe ersetzt. Zur Synthese dieses neuen Körpers wurde zunächst der Weg über das 1-*α-Naphtyl-benzotriazol* (II) versucht. Das Triazol II, das bei der Abspaltung seines Azostickstoffes entweder I- oder α-Naphtocarbazol geben mußte, konnte aus α-Naphtylamin und o-Bromnitrobenzol, Reduktion des entstandenen N-α-Naphtyl-2-nitro-anilins, zum N-α-Naphtyl-o-phenylendiamin und folgender Diazotierung erhalten werden. Beim Erhitzen spaltete es unter Verpuffen Stickstoff ab und bildete hauptsächlich das bekannte α-Naphtocarbazol, während das ms-Benzacridan, wenn überhaupt, nur in Spuren gebildet wurde.

Deshalb wurde nach einer eindeutigen Synthese des ms-Benzacridans gesucht, die vor allem durch den Aufbau des Triazols III Aussicht auf Verwirklichung bot.

---

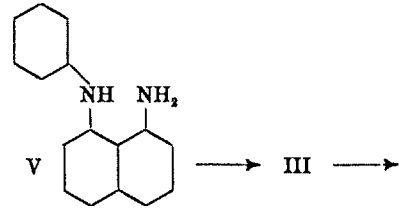
*) Stephan Back, Dissertation Prag 1938.

[1]) Kruber, B. 70, 1556 (1937).

III  IV 

Das Triazol III ist das N-Phenylderivat des peri-Naphtotriazols (IV). IV gewinnt man analog seinen beiden Isomeren, dem ang- und lin-Naphtotriazol, beim Diazotieren des 1,8-Diaminonaphtalins. Bereits de Aguiar[1]) diazotierte Naphtylendiamin-(1,8), wobei ihm freilich die Konstitution seines Diamins noch unbekannt war. Er berichtet, daß man den Schmelzpunkt der Diazo-Verbindung nicht bestimmen kann, da sie sich schon vor Beginn des Schmelzens unter Verkohlung zersetzt. Ob de Aguiar bereits ein reines Produkt in Händen hatte, läßt sich auf Grund seiner Angaben nicht erkennen. Der Zersetzungspunkt des Triazols liegt bei 236 bis 237°.

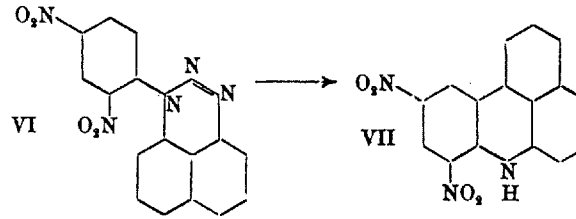
Das 1-Phenyl-peri-naphtotriazol (III) mußte somit durch Diazotieren des N-Phenyl-naphtylendiamins-(1,8) (V) zugänglich sein, dessen Synthese in Anlehnung an eine Arbeit von Knoevenagel[2]) zu bewerkstelligen war.



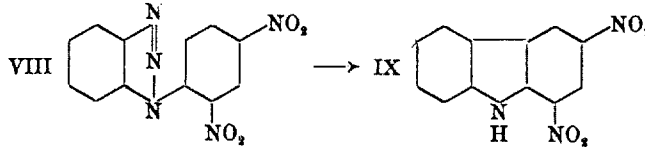
Naphtylendiamin-(1,8) und Anilin spalteten bei Gegenwart von Jod beim Erhitzen Ammoniak ab unter Bildung des gesuchten N-Phenyl-naphtylendiamins-(1,8) (V), das mit salpetriger Säure das Triazol III lieferte. III spaltete beim Erhitzen Stickstoff ab und gab das 1,9-Benzacridan der Formel I.

[1]) B. 7, 315 (1874); vgl. auch Erdmann, A. 247, 365 (1888); Sachs, A. 365, 59 (1909). [2]) J. pr. 89, 1 (1914).

Besonders leicht zugänglich ist sein Dinitroderivat VII. Das Kondensationsprodukt aus 1,8-Diamino-naphtalin und 2,4-Dinitrochlorbenzol[1]) wurde diazotiert und das entstandene 1-(2′,4′-Dinitro-phenyl)-peri-naphtotriazol (VI) durch bloßes Kochen in Nitrobenzol in 5,7-Dinitro-1,9-benzacridan (VII) übergeführt.



Beim direkten Erhitzen verpufft VI unter Feuererscheinung, auch beim Erhitzen in anderen indifferenten Mitteln konnte keine Bildung von VII beobachtet werden. Dieses Verhalten erinnerte an das des 1-(2′,4′-Dinitrophenyl)-benzotriazols (VIII) von Borsche und Rantscheff[2]), aus dem bisher kein 1,3-Dinitro-carbazol bereitet werden konnte. Erhitzt man aber das Triazol VIII ebenfalls in Nitrobenzol auf 300°, so wird glatt das 1,3-Dinitro-carbazol (IX) gebildet.



Beschreibung der Versuche.

N-α-Naphtyl-2-nitro-anilin.

4 g o-Bromnitrobenzol, 10 g α-Naphtylamin und 1,7 g wasserfreies Natriumacetat wurden im Ölbad während 15 Stunden recht konstant auf 222—226° erhitzt. Die resultierende schwarze Masse wurde nun solange mit Wasserdampf destilliert, bis kein unangegriffenes Bromnitrobenzol mehr zurückblieb. Alsdann versetzte man mit konz. Salzsäure und destillierte wieder mit Wasserdampf, bis nichts mehr

[1]) Sachs, A. 365, 166 (1909).
[2]) A. 379, 169 (1911).

übergetrieben wurde. Das unlösliche, dunkle Öl erstarrte beim Erkalten zu einer rötlich-schwarzen krystallinen Masse, die sich in Alkohol und Eisessig mit intensiv roter Farbe löste. Aus Eisessig erhielt man ein schönes, aus kleinen Blättchen bestehendes Produkt, das in Aceton leicht löslich war und daraus durch tropfenweises Zugeben von Wasser in Form kleiner, glänzender, gelber Stäbchen ausfiel. Das N-α-Naphtyl-2-nitro-anilin schmilzt bei 155° zu einer klaren, roten Flüssigkeit. In Eisessig, Alkohol und Aceton löst es sich hellbraun. In konz. Schwefelsäure dunkelrotbraun. Sehr schwer löslich in Äther. Ausbeute 1,6 g.

0,0204 g Subst.: 1,92 ccm N (20°, 741 mm).

$C_{16}H_{13}O_2N_3$ Ber. N 10,6. Gef. N 10,7.

N-α-Naphtyl-o-phenylendiamin.

Reduktion mit Natriumsulfid. 0,9 g des vorhergehenden Nitroderivates wurden in 15 ccm Alkohol gelöst, 3,2 g Natriumsulfid hinzugefügt und unter Rückfluß 1 Stunde auf dem Wasserbad gekocht. Es erfolgte ein geringer Farbumschlag von Rotbraun nach Dunkelbraun. Daraus fallen beim Erkalten derbe, graubraune Spieße. Das erhaltene Diaminoprodukt schmilzt bei 134°.

Reduktion mit Zinnchlorür. 1,3 g Nitroprodukt wurden in Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 4,5 g krystallisiertem Zinnchlorür in 11,2 ccm konz. Salzsäure versetzt und 2 Stunden unter Rückfluß auf dem Wasserbad im Sieden gehalten. Dann wurde der Alkohol abgedampft und 200 ccm Wasser zugegeben. Es wurde filtriert, das Filtrat alkalisch gemacht und der anfangs rein weiße Niederschlag abgenutscht, wobei er sich an der Luft schwach rosa färbte. Nach dem Trocknen schmolz das Aminoprodukt bei 135°. Es ist sehr leicht löslich in Alkohol und krystallisiert daraus in wohlausgebildeten Oktaedern. In konz. Schwefelsäure löst es sich sehr schwer, ist anfangs farblos und wird über Grün schließlich dunkelbraun.

0,0198 g Subst.: 2,11 ccm N (22°, 745 mm).

$C_{16}H_{14}N_2$ Ber. N 11,96 Gef. N 12,1.

1-α-Naphtyl-benzotriazol (II).

1,8 g N-α-Naphtyl-o-phenylendiamin wurden unter schwacher Erwärmung in 12 ccm Eisessig gelöst und mit 3 ccm Wasser verdünnt. Zu der auf 0° abgekühlten Lösung gibt man 0,9 g konz. Schwefelsäure. Man kühlt weiter auf −8° ab und versetzt mit 0,63 g fein pulverisiertem Natriumnitrit. Man läßt 10 Minuten in der Kälte stehen, fügt 5 ccm kaltes Wasser tropfenweise hinzu und achtet darauf, daß die Temperatur −3° nicht übersteigt. Aus dieser Lösung fällt das Triazol allmählich in braunen, quadratischen Blättchen aus. Nach 2-stündigem

Stehenlassen bei etwa 0° wurde der Krystallbrei abfiltriert. Das Rohprodukt schmolz bei 110°. Das Triazol II ist in allen Lösungsmitteln sehr leicht löslich. Man kann es aus Alkohol umkrystallisieren, den man in einer Kältemischung abkühlen läßt. Am besten krystallisiert man aus verdünnter Essigsäure, aus der es nach völligem Erkalten in glänzenden, weißen, langen Nadeln ausfällt. Schmelzp. 114°. In konz. Schwefelsäure löst sich das Triazol sehr schwer, und zwar farblos. 1 Tropfen konz. Salpetersäure bewirkt citronengelbe Färbung.

0,0255 g Subst.: 3,90 ccm N (23°, 741 mm).

$C_{16}H_{11}N_3$ Ber. N 17,14 Gef. N 17,2.

α-Naphtocarbazol.

In siedendem Diphenylamin spaltete das Triazol II seinen Azostickstoff nicht ab. Es wurde daher in einem Schiffchen, das sich in einer Glasröhre befand, mit direkter Flamme so stark erhitzt, bis unter Verpuffen die Stickstoffabspaltung eintrat. Die so erhaltene Substanz ist schwach gelb und schmilzt ungenau bei 200—210°. Das Produkt scheint nicht einheitlich zu sein. Durch Umlösen aus Alkohol und Benzol konnte das bereits bekannte α-Naphtocarbazol vom Schmelzpunkt 225° isoliert werden.

N-Phenyl-naphtylendiamin-(1,8) (V).

47,5 g Naphtylendiamin-(1,8) (1 Mol) und 28 g Anilin (1 Mol) wurden unter Zugabe von etwa 0,3 g Jod im Ölbad rückfließend erhitzt. Bei 225° setzte lebhafte Ammoniakentwicklung ein, die noch während 6 Stunden bei 230° anhielt. Dann wurde noch 2 Stunden auf 250° erhitzt. Bei der folgenden Destillation i. V. bei 14 mm wurde die Fraktion von 220—270° 2-mal aus Alkohol umkrystallisiert. Farblose, glänzende Plättchen, die bei 133° schmelzen (Siedep. 253°, 14 mm). Ausbeute 15 g. Löst sich nur in heißer Salzsäure.

0,0257 g Subst.: 2,70 ccm N (18°, 743 mm).

$C_{16}H_{14}N_2$ Ber. N 11,9 Gef. N 12,0.

peri-Naphtotriazol (IV)[1].

Man löst 22,8 g Naphtylendiamin-(1,8) in 280 ccm Eisessig und verdünnt mit 200 ccm Wasser. Bei −6° wurde mit 10,4 g Natriumnitrit in 60 ccm Wasser diazotiert. Dann fügt man noch 40 ccm Eiswasser hinzu, läßt ½ Stunde bei 0° stehen und saugt ab. Der Rückstand wurde mit Alkohol ausgekocht, das alkoholische Filtrat eingeengt und das ausgeschiedene, dunkelrotbraune Produkt aus Eisessig umkrystallisiert. Ausbeute 11,5 g. Leicht löslich in Alkohol, weniger gut in Benzol und Xylol, sehr gut löslich in Nitrobenzol, aus dem es

[1]) R. Scholl, B. 43, 2206 (1910).

besonders schön auskrystallisiert. Man kann jedoch aus Nitrobenzol nur kleine Mengen umkrystallisieren und muß sehr rasch arbeiten, um Zersetzung zu vermeiden. Der Zersetzungspunkt ist abhängig von der Art des Erhitzens. Bei raschem Erhitzen zersetzt sich das peri-Naphtotriazol bei 236—237°. Löslich in verdünnten Alkalien mit rotbrauner Farbe. In konz. Schwefelsäure rotbraun mit violettem Stich.

0,0242 g Subst.: 5,30 ccm N (25°, 746 mm).

$C_{10}H_7N_3$ Ber. N 24,84 Gef. N 24,7.

1-Phenyl-peri-naphtotriazol (III).

6 g N-Phenyl-naphtylendiamin-(1,8) wurden in 74 ccm Eisessig gelöst und 53 ccm Wasser zugefügt. Bei −6° wurde mit 2,1 g Natriumnitrit in 12 ccm Wasser diazotiert. Man läßt die Temperatur nicht über −2° ansteigen und gibt nach beendeter Diazotierung noch 10 ccm Eiswasser hinzu. Nach $^1/_2$-stündigem Stehen wurde abgesaugt und aus Alkohol und wäßrigem Aceton umkrystallisiert. Glänzende, bräunliche Krystalle, die bei 134° schmelzen. Ausbeute 3 g. In konz. Schwefelsäure rotbraun mit violettem Stich.

0,0211 g Subst.: 3,21 ccm N (22°, 745 mm).

$C_{16}H_{11}N_3$ Ber. N 17,1 Gef. N 17,3.

ms-Benzacridan (I).

Das Triazol III wurde mit der 10-fachen Menge Naphtalin $^3/_4$ Stunden gekocht. Die Masse färbte sich allmählich grün. Das Naphtalin wurde mit Wasserdampf abgeblasen und der Rückstand mit Aceton oder Methylalkohol ausgekocht. Aus der blaugrün fluorescierenden methylalkoholischen Lösung fielen nach Zusatz einer genügenden Menge Wasser feine, grünlich-gelbe Nädelchen. Nochmals aus wäßrigem Aceton umgelöst, schmolz das 1,9-Benzacridan bei 123°. Die Lösungsfarbe in konz. Schwefelsäure ist grünlich-gelb mit blauer Fluorescenz. Auch durch direktes Erhitzen des Triazols III auf 180° ließ sich das ms-Benzacridan erhalten, wobei jedoch die Stickstoffabspaltung explosionsartig erfolgte.

0,0269 g Subst.: 1,59 ccm N (24°, 744 mm).

$C_{16}H_{11}N$ Ber. N 6,45 Gef. N 6,65.

1-(2',4'-Dinitro-phenyl)-peri-naphtotriazol (VI).

Das N-(2,4-Dinitro-phenyl)-naphtylendiamin-(1,8) wurde nach den Angaben von Sachs (a. a. O.) aus Dinitrochlorbenzol und 1,8-Diamino-

naphtalin bereitet. Den nach dem Eindampfen erhaltenen Rückstand kochte man mit verdünnter Salzsäure aus und das so gewonnene Produkt vom Schmelzp. 202° war für die weitere Verarbeitung bereits genügend rein.

6 g N-(2,4-Dinitro-phenyl)-naphtylendiamin-(1,8) wurden in 120 ccm Eisessig unter Erwärmen gelöst, wenn nötig filtriert und 30 ccm Wasser und 1,7 ccm konz. Schwefelsäure zugegeben. Dann diazotiert man mit 1,5 g gepulvertem Natriumnitrit bei $-10°$ und versetzt nachher mit 50 ccm Wasser. Nach längerem Stehen bei 0° wurde filtriert und das Triazol mit Wasser aus dem Filtrat gefällt. Der Rückstand wurde in Aceton gelöst, woraus auf Zusatz von Wasser glänzende, braunrote Krystalle ausfielen. Nochmals aus wäßrigem Aceton umkrystallisiert, zersetzte sich das Triazol VI bei 163°. Der Zersetzungspunkt ist abhängig von der Art des Erhitzens. Ausbeute 4,5 g. Beim direkten Erhitzen verpufft das Triazol unter Feuererscheinung. Die Lösung in konz. Schwefelsäure ist gelb.

0,0173 g Subst.: 3,12 ccm N (20°, 746 mm).

$C_{16}H_9O_4N_5$ Ber. N 20,89 Gef. N 20,65.

5,7-Dinitro-ms-benzacridan (VII).

18 g VI wurden mit 200 ccm Nitrobenzol 1 Stunde gekocht. Die Stickstoffentwicklung kam alsbald lebhaft in Gang. Nach deren Beendigung wurde filtriert, aus dem Filtrat schieden sich 10 g VII in prächtigen Krystallen aus. Das 5,7-Dinitro-1,9 benzacridan krystallisiert aus Nitrobenzol in glänzenden, dunkelbraunen Stäbchen, die sich bei 293° zersetzen. Die Lösung in konz. Schwefelsäure ist tiefgrün. Zersetzt sich beim direkten Erhitzen unter Feuererscheinungen.

0,0222 g Subst.: 2,72 ccm N (21°, 732 mm).

$C_{16}H_9O_4N_5$ Ber. N 13,68 Gef. N 13,7.

1,3-Dinitrocarbazol (IX).

4 g N-(2,4-Dinitro-phenyl)-o-phenylendiamin (VIII) wurden im Druckrohr mit 30 ccm Nitrobenzol $^1/_2$ Stunde auf 300° erhitzt. Nach völligem Erkalten wurde geöffnet, wobei sich der abgespaltene Stickstoff durch deutlichen Druck wahrnehmbar machte. Das auskrystallisierte 1,3-Dinitrocarbazol wurde vom Nitrobenzol getrennt und aus Xylol und Eisessig umgelöst. Gelbbraune Nadeln, die bei 266° schmelzen. Die Lösung in konz. Schwefelsäure ist gelb. Beim direkten Erhitzen zersetzt es sich unter schwacher Feuererscheinung.

0,0269 g Subst.: 3,98 ccm N (22°, 736 mm).

$C_{12}H_7O_4N_3$ Ber. N 16,34 Gef. N 16,58.

[Mitteilungen aus dem Chemischen Laboratorium der Bayer. Akad. der Wissenschaften zu München.]

(Eingelaufen am 8. Juni 1940.)

Abbauversuche an quartären Salzen der Vomicingruppe.

Über Strychnos-Alkaloide. XXII[1]);

von *Heinrich Wieland* und *Oskar Müller**).

Es ist leider nicht geglückt, Methyljodid an Vomicin anzulagern und auch die Wiederholung der Versuche unter verschiedenen Bedingungen ist ohne Erfolg geblieben. Auch das früher beschriebene Reaktionsprodukt von Vomicin mit Dimethylsulfat[2]) ist kein quartäres Salz, sondern das Methylsulfat des Vomicins. Man kann aber unter den Bedingungen, die im Versuchsteil beschrieben sind, das quartäre Salz in guter Ausbeute erhalten und aus ihm durch Umsetzung mit Jod-ion das quartäre Jodid, das durchaus beständig und in keiner Weise von anderen Jodmethylaten verschieden ist. Katalytische Hydrierung sättigt die Doppelbindung ab; es entsteht Methyldihydrovomicinium-jodid, das mit dem Produkt der direkten Anlagerung von Methyljodid an Dihydro-vomicin identisch ist. Dihydrovomicin lagert nämlich Methyljodid ohne weiteres an.

Mit der Gewinnung quartärer Vomiciniumsalze waren die Voraussetzungen zur Anwendung der Emdeschen Abbaureaktion gegeben. Wir haben das quartäre Methylsulfat aus Vomicin in schwach essigsaurer Lösung mit Natriumamalgam zu einer tertiären Base $C_{23}H_{28}O_4N_2$ mit beinahe 50-proc. Ausbeute hydrieren können. Diese neue Base enthält neben einer Methylimidgruppe — die zu erwarten war — eine

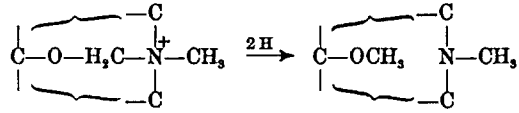
[1]) XXI. Mitteilung A. **540**, 73 (1939).

*) Dissertation, Universität München 1940.

[2]) A. **469**, 204 (1929).

Methoxylgruppe. Vomicin spaltet unter den Bedingungen der Methylimidbestimmung ein JCH_3 ab. Da die aus dem Methylvomicinium-salz entstandene Base nur ein Methyl am Stickstoff enthält, das mit dem angelagerten identisch sein muß, so kann das Methoxyl bei der Reduktion nur aus jener Gruppe entstanden sein, die im Vomicin als Methylimid bestimmt wurde. Dieser Gruppe haben wir aus schon früher dargelegten Gründen[1]) die Struktur $>N-CH_2-O-C$ gegeben.

Der Emde-Abbau kann somit nach folgendem Schema verlaufen:



Da N-Methylenoxido-Verbindungen nicht bekannt sind, fehlt es an einer Analogie für diesen Vorgang. Es läßt sich aber verstehen, daß unter dem Einfluß des Sauerstoffs die Bindung zwischen N und CH_2 für die Aufnahme des Wasserstoffs gelockert ist und daß dieser Reaktionsweg *vor* dem sonst bei der Emde-Reaktion üblichen beschritten wird.

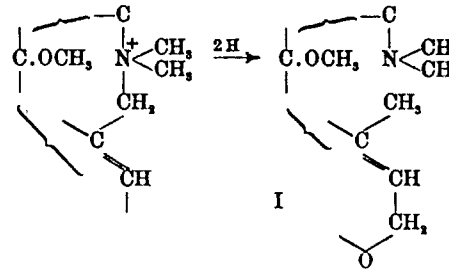
Nach den bisherigen Erfahrungen greift die hydrierende Spaltung zwischen dem Stickstoff und einem C-Atom mit naheliegender Doppelbindung — am günstigsten ist der Allylamintyp $-C=C-C-N-$ ein. So verläuft der Emde-Abbau in der Strychnin-Reihe[2]), und da bisher alles dafür spricht, daß die an ihm beteiligten Bauelemente bei beiden Alkaloiden übereinstimmen, war auch beim Vomicin ein solcher Verlauf als zweite Stufe zu erwarten. In der Tat läßt sich das quartäre Salz der zuerst erhaltenen Methoxybase nach Emde weiter zu einer tertiären Base hydrieren, der man die Teilformel I zu geben berechtigt ist.

Die Base I addiert leicht wieder Methyljodid. Die mit Thalliumhydroxyd aus dem Jodmethylat freigemachte Ammoniumbase zersetzt sich bei 160° unter Abspaltung von

[1]) A. 528, 79 (1937).

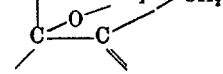
[2]) R. Robinson u. Mitarb., Chem. Soc. 1932, 544. Über die Anwendung der katalytischen Hydrierungsmethode auf quartäre Salze vgl. O. Achmatowicz, C. 1933, I, 2546; 1935, I, 2184.

Trimethylamin. Das nicht mehr basische Hauptstück dieser Spaltung haben wir noch nicht krystallisiert erhalten.



I

Durch das Ergebnis des Emde-Abbaus von Vomicin scheint uns sehr wahrscheinlich gemacht zu sein, daß vom basischen Stickstoff (b) ein Methylen-oxido-Ring ausgeht. Die Haftstelle des Sauerstoffs ist unbekannt. Es spricht vieles dafür, daß sie sich im Pyrrolidinring (b) befindet, und zwar an dem β-C-Atom, das den 3 Ringen angehört, gemäß nachstehendem Schema:

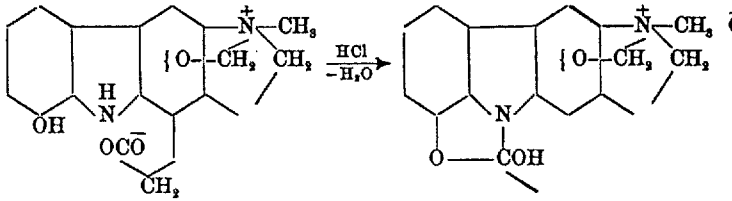


Wenn man die in der ersten Stufe des Emde-Abbaus gewonnene Methoxybase durch Kochen mit HJ oder HBr entmethyliert, wird die sehr schön krystallisierte Oxybase erhalten, deren Analysen unerklärlicherweise stets zu hohe C-Werte gaben.

Das quartäre Salz aus *Dihydro-vomicin* erfährt unter den Bedingungen der Emde-Reduktion keine Aufspaltung zu einer Methoxylbase, da hier die benachbarte Doppelbindung fehlt. Es wird, unter Rückbildung von Dihydrovomicin, die angelagerte Methylgruppe wieder abgespalten.

Methylvomicinium-hydroxyd geht unter Wasserabspaltung leicht in ein Betain über, wie dies von den quartären Basen aus Strychnin und Brucin bereits bekannt ist. Bei seiner Bildung ist der Lactamring geöffnet worden. Die sauer

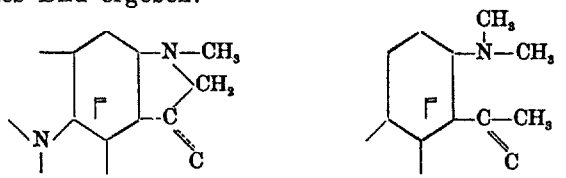
reagierende Lösung der Salze wird beim Erhitzen neutral unter Rückbildung des quartären Salzes.



Betain quartäres Salz

Katalytische Hydrierung führt das quartäre Vomiciniumsalz in das quartäre Dihydrosalz über. Die gleichartige Reaktion findet beim Betain statt.

Wir haben auch das quartäre Jodid aus *Desoxyvomicin*[1]) mit Natriumamalgam hydriert. Die hydrierte tertiäre Base, die bei dieser Reaktion isoliert wurde, hat die Zusammensetzung $C_{23}H_{30}O_3N_2$ und enthält *kein Methoxyl*, wohl aber *2 Methylimid-gruppen*. Dadurch wird es wahrscheinlich, daß im Desoxyvomicin der Methylen-oxido-Ring nicht mehr vorhanden ist, daß er vielmehr bei der Einwirkung von Jodwasserstoff auf Vomicin, bei der Darstellung des Desoxyvomicins reduktiv aufgespalten wurde derart, daß aus ihm eine N-Methylgruppe entstanden ist. Dann werden im Jodmethylat von Desoxyvomicin und in der nach Emde gebildeten Base 2 Methylimidgruppen, aber kein Methoxyl zu erwarten sein. In Teilformeln ausgedrückt würde sich folgendes Bild ergeben:



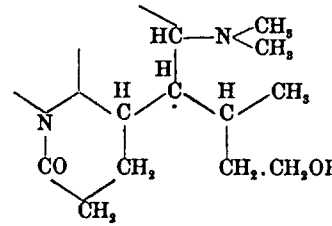
Desoxyvomicin Base $C_{23}H_{30}O_3N_2$

Bei der Emde-Reduktion von Methyl-desoxyvomiciniumjodid sind 2 Wasserstoffatome über den Bedarf einer einfachen Ringöffnung aufgenommen worden. Es ist möglich, daß dabei der Oxidoring a hydrierend gespalten wurde.

[1]) A. 545, 74 (1940).

Die Base $C_{23}H_{30}O_3N_2$ bildet leicht ein Jodmethylat. Die aus ihm mit Silberoxyd bereitete quartäre Base zersetzt sich beim Erhitzen auf 150° unter Abspaltung von *Trimethylamin.* Daneben entsteht eine nicht mehr basische Substanz, die noch nicht näher untersucht wurde. Durch diese Spaltung wird streng bewiesen, daß Desoxyvomicin eine NCH_3-Gruppe enthält, daß also bei seiner Bildung aus Vomicin der Oxidoring b reduktiv geöffnet worden ist.

Bei der katalytischen Hydrierung nimmt die Dimethylbase aus Desoxyvomicin 2 weitere Mole Wasserstoff auf. Dabei entstehen 2 isomere Basen $C_{23}H_{34}O_3N_2$, deren Isomerie wohl sterischer Art sein wird. Man kann ihnen vorläufig die nachstehende Teilstruktur geben.



Versuche.

Vomicin und Dimethylsulfat.

Die Bildung des quartären Salzes erfolgt nur bei Anwendung absolut trockner und reiner Reagentien. Schließt man den Zutritt von Feuchtigkeit nicht aus, so erhält man nur das schon früher beschriebene Methylsulfat des Vomicins, das irrtümlich für das quartäre Salz angesehen wurde. Versuchsansätze, bei denen nach bestimmten Zeiten das Maß des Umsatzes geprüft wurde, zeigten, daß die Reaktion langsam verläuft. 10 g Vomicin werden mit 7 ccm Dimethylsulfat und 20 ccm Benzol 6—8 Stunden unter Rückfluß und bei Feuchtigkeitsausschluß auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Erkalten saugt man ab und wäscht den Niederschlag gut mit Benzol aus. Das quartäre Salz wird aus heißem Wasser, in dem es sehr leicht löslich ist, zu Büscheln langer feiner Nadeln umkrystallisiert. Schmelzp. 272° (Zers.). In

kaltem Wasser ziemlich schwer löslich, in heißem Äthanol etwa 1:200, in heißem Methanol 1:15.

Beim Trocknen (i. V. bei 136° über P_2O_5) verliert das aus Wasser umkrystallisierte Salz 2 Mole Krystallwasser.

0,7285 g Subst.: 0,0492 g H_2O. Für 2 H_2O ber. 0,0497 g. — 3,922 mg Subst.: 7,685 mg CO_2, 2,223 mg H_2O.

$C_{28}H_{27}O_4N_2.SO_4CH_3.2H_2O$ (542)	Ber.	C 53,30	H 6,32
	Gef.	„ 53,44	„ 6,34.

Elektrolytische Reduktion. 5 g des quartären Salzes wurden in 60 ccm 40-proc. Schwefelsäure 8 Stunden bei 0,025 Amp/qcm an einer Bleikathode reduziert. Die Schwefelsäure wurde mit Baryt vollständig gefällt, die eingeengte Lösung gab mit Kaliumjodid sehr schwer lösliche Prismen eines *Jodids* vom Schmelzp. > 300°. Das *Perchlorat* krystallisierte in glänzenden, farblosen Nadeln vom Schmelzp. 280° (Zers.). Die Salze geben mit Oxydationsmitteln in saurer Lösung die typische Violettfärbung der Vomicidine. Es liegen also *Methylvomicidiniumsalze* vor.

Methylvomiciniumjodid (Vomicin-jodmethylat). Durch Umsetzung des Methylsulfats mit Kaliumjodid in wäßriger Lösung dargestellt. In Wasser schwerer löslich als dieses. Kommt aus heißem Wasser in farblosen Prismen, die 2 Mole Krystallwasser enthalten. Schmelzp. gegen 220°.

27,43 mg Subst.: 49,86 mg CO_2, 13,38 mg H_2O.

$C_{28}H_{27}O_4N_2J \cdot 2H_2O$ (558)	Ber.	C 49,50	H 5,55
	Gef.	„ 49,55	„ 5,45.

Bromid. Durch Umsetzung des Methylsulfats mit Kaliumbromid. Aus verd. Alkohol weiche glänzende Nadeln vom Schmelzp. 221°.

Chlorid. In Wasser leicht löslich. Krystallisiert in großen Tafeln oder in langen Prismen, die unter Abgabe von Krystallwasser leicht zu einem weißen Pulver verwittern. Schmelzp. 265° (Zers.).

Perchlorat. In Wasser sehr schwer löslich. Aus heißem Wasser lange dünne Stäbchen vom Zersetzungsp. ~ 315°.

Vomicin-methylbetain.

Die quartäre Ammoniumbase, die aus den Halogeniden mit Thalliumhydroxyd — Ag_2O wird stark reduziert — oder aus dem Sulfat mit Ba^{++} erhalten wird, ist unbeständig und isomerisiert sich zu dem neutralen Betain. Am einfachsten ist dessen Darstellung aus dem Methylsulfat von Methylvomicin, dessen konz. wäßrige Lösung mit verdünnter

Lauge kurz aufgekocht wird. Man stellt nach dem Erkalten neutrale Reaktion her und erhält so in guter Ausbeute das neutral reagierende Betain. Es wird aus verdünntem Methanol umkrystallisiert und bildet farblose, stark glänzende Blättchen vom Schmelzp. 224°. Unlöslich in Äthanol, Aceton, Chloroform, sehr schwer löslich in Methanol.

Aus heißem Wasser erscheint die Substanz beim Erkalten in Form einer verfilzten Gallerte.

150 mg Subst. verloren (i. V. bei 136° getr.) 16,48 mg H_2O, entspr. 2,93 Mol.

$C_{23}H_{28}O_5N_2$ (412) Ber. C 66,9 H 6,75 Gef. C 66,80 H 6,62.

Das Betain löst sich in verdünnter Lauge. Diese Lösungen sind luftempfindlich. Beim Einengen der Lösung in Natronlauge i. V. krystallisiert ein Na-Salz in großen Blättern aus. Die Salze mit Säuren lassen sich ebenfalls durch Einengen der wäßrigen Lösungen bei niedriger Temperatur gewinnen. So wurde das krystallisierte *Bromhydrat* (Zersetzungspunkt gegen 300°) isoliert. Die Salze mit Säuren reagieren sauer gegen Kongo. Aus ihrer wäßrigen Lösung wird durch Soda das Betain wieder ausgefällt. Die Salze gehen erst nach längerer Zeit, rascher beim Kochen der Lösungen in die quartären Vomiciniumsalze über, wobei die Reaktion der Lösung neutral wird. In saurer Lösung gibt das Betain mit Oxydationsmitteln die violette Farbreaktion, ein Beweis für die erfolgte Aufspaltung des Lactamrings. Vomicinbetain lagert, 10 Stunden mit Methyljodid auf 100° erhitzt, nicht mehr an. Durch *katalytische Hydrierung* entsteht das dihydrierte Betain.

200 mg Substanz werden, in 10 ccm Wasser suspendiert, mit 50 mg PtO_2 unter Wasserstoff geschüttelt. Aufnahme 9,5 ccm = 0,96 Mol. Nach dem Einengen i. V. wird der hinterbleibende Lack aus verdünntem Methanol umkrystallisiert zu farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 260° (unter Schäumen), identisch mit dem vom Dihydro-vomicin aus gewonnenen Betain.

Methyl-dihydrovomiciniumjodid. 1 g Dihydrovomicin wurde mit 1,5 ccm Methyljodid 10 Stunden im Röhrchen auf dem Wasserbad erhitzt. Es war keine tertiäre Base mehr vorhanden. Aus heißem Wasser krystallisiert das Jodmethylat in glänzenden, sechsseitigen Prismen vom Schmelzp. 261°. Dasselbe Jodmethylat erhält man aus

dem quartären Methylsulfat durch doppelte Umsetzung mit Kaliumjodid. Die Anlagerung von Dimethylsulfat an Dihydrovomicin geht in derselben Weise vor sich wie beim Vomicin: 3,7 g Base wurden mit 3 ccm Dimethylsulfat und 7 ccm Benzol im Einschlußrohr 5 Stunden lang auf dem Dampfbad erhitzt. Große farblose Prismen. Ausbeute theoretisch.

Endlich führt die katalytische Hydrierung der quartären Vomiciniumsalze mit PtO_2 ebenfalls in die Dihydro-Reihe. Nachweis als Jodid.

Bei der Einwirkung von Natriumamalgam auf Methyldihydro-vomicinium-methylsulfat in warmer 0,5 n-Essigsäure, unter den Bedingungen, wie sie nachstehend für den Emde-Abbau anderer quartärer Salze beschrieben sind, wird *Dihydro-vomicin* zurückgebildet. Nach Beendigung der Reaktion fällt man mit Alkali eine farblose Base, die, aus Chloroform–Alkohol umkrystallisiert, bei 291° schmilzt. Mischschmelzpunkt mit Dihydrovomicin (296°) bei 295°.

Reduktion von Methylvomiciniumsalz nach Emde. „Methylvomicin".

5 g quartäres Methylsulfat werden in 30 ccm $^n/_1$-Essigsäure und 30 ccm n-Natriumacetatlösung auf 60—70° erwärmt. Dazu fügt man in 2 Anteilen 40 g 5-proc. Natriumamalgam, das man durch dauerndes Schütteln — bei größeren Ansätzen mit Hilfe mechanischer Rührung — in Reaktion bringt. Nachdem deutlich alkalische Reaktion eingetreten ist, wird das Reaktionsprodukt, das sich aus der alkalisch gewordenen Lösung ausgeschieden hat, in Chloroform aufgenommen. Die mit Kaliumcarbonat getrocknete Lösung wird stark eingeengt und mit dem 6—8-fachen Vol. heißen Alkohols versetzt. Die neue Base kommt in langen farblosen Prismen, die rein bei 236,5° schmelzen. Manchmal ist es zweckmäßig, die Chloroformlösung durch Aluminiumoxyd zu filtrieren, wodurch farbige Begleitstoffe entfernt werden. Leicht löslich in Chloroform, schwer in den Alkoholen. Die Salze reagieren auf Lackmus sauer. Die Aufspaltung mit alkoholischem Alkali geht schwieriger als beim Vomicin. Nach dem Ansäuern tritt mit CrO_3 oder $FeCl_3$ die gleiche Färbung auf, wie sie die Vomicinsäure gibt.

3,552 mg Subst.: 9,112 mg CO_2, 2,190 mg H_2O. — 3,989 mg Subst: 2,486 mg $AgJ(OCH_3)$, 3,060 mg $AgJ(NCH_3)$.

$C_{23}H_{28}O_4N_2$ (396)	Ber.	C 69,80	H 7,06	OCH_3 7,85	NCH_3 7,37
	Gef.	„ 69,96	„ 6,89	„ 8,18	„ 9,46.

Die Ausbeute beträgt 30—40 Proc. d. Th. Da aber immer etwa $^1/_4$ des eingesetzten quartären Salzes unverändert bleibt und nach dem Ansäuern und Einengen der Lösung zurückgewonnen werden kann, so läßt sich die Ausbeute auf 44 Proc. erhöhen. Aus 400 g Methylsulfat wurden 92 g „Methylvomicin" erhalten und 105 g Ausgangsmaterial wieder gewonnen.

Nach Emde-Robinson, durch Einleiten von CO_2 in die Reaktionslösung, kamen wir nur zu Ausbeuten von 10 Proc. d. Th.

Das *Chlorhydrat* krystallisiert aus Wasser in weißen Blättern. Schmelzp. 308° (Zers.).

Perchlorat. Farblose Nadeln. Zersetzungspunkt > 300°.

Bei der katalytischen Hydrierung in 2n-Essigsäure bei Gegenwart von Platinoxyd werden genau 2 Mole Wasserstoff aufgenommen (R. G. Jennen).

0,53 g und 0,544 g Methylvomicin, in je 10 ccm 2 n-Essigsäure mit 95 mg Platinoxyd geschüttelt. H_2-Aufnahme nach 8 bzw. 9 Stunden 71,0 und 73,5 ccm.

Die Reaktionslösung wurde mit Ammoniak alkalisch gemacht und die Base ausgeäthert. Sie krystallisierte z. T. in prismatischen Stäbchen, ist aber wegen ihrer großen Löslichkeit (außer in Petroläther) noch nicht rein erhalten worden.

Das *Pikrat* wurde dargestellt, indem man die Ätherlösung der Base mit feinst gepulverter Pikrinsäure schüttelte. Aus heißem Alkohol 3-mal umkrystallisiert. Schmelzp. 220° (Zers.).

3,864 mg Subst.: 7,882 mg CO_2, 2,00 mg H_2O. — 3,760 mg Subst.: 0,382 ccm N_2 (25°, 725 mm).

$C_{23}H_{32}O_4N_2 . C_6H_3O_7N_3$ (629)	Ber.	C 55,35	H 5,56	N 11,13
	Gef.	„ 55,63	„ 5,79	„ 11,03.

Ob hier neben der Sättigung der ursprünglichen Doppelbindung der Oxidoring a hydrierend geöffnet wurde, wird sich erst nach weiterer Untersuchung der Base sagen lassen.

Entmethylierung von Methylvomicin.

1. 1 g Substanz wird mit 5 ccm Jodwasserstoffsäure (d 1,7) und 1 ccm Eisessig unter Zugabe von 100 mg roten Phosphors 30—40 Minuten unter Rückfluß gekocht. Dann

verdünnt man mit Wasser und fällt die Base mit konz. Ammoniak. Aus Methanol erhält man farblose feine Nadeln vom Schmelzp. 294°. Ausbeute 38 Proc. d. Th.

2. 1 g Substanz wird mit 6 ccm rauchender Bromwasserstoffsäure, die mit 3 ccm Wasser verdünnt ist, 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Aufarbeitung wie oben. Ausbeute 55 Proc.

Nach beiden Methoden erhält man Präparate, die nicht ganz frei von Halogen zu erhalten sind, auch nicht durch Zink und Eisessig. Mit rauchender Salzsäure im Einschlußrohr 2 Stunden auf 125—130° erhitzt, blieb Methylvomicin unverändert.

5,733, 3,900 mg Subst.: 9,672, 10,010 mg CO_2, 2,355, 2,346 mg H_2O.

$C_{22}H_{26}O_4N_2$ (382)	Ber.	C 69,11	H 6,87
	Gef.	„ 70,70, 70,00	„ 7,10, 6,73.

Die Base ist trotz ihres schönen und einheitlichen Aussehens nicht einheitlich und enthält vielleicht die um 1 Mol Wasser ärmere Verbindung $C_{22}H_{24}O_3N_2$ (C 72,56, H 6,65).

Die Aufspaltung des Lactamrings mit Alkali erfolgt hier sehr schwierig.

Die zweite Stufe des Emde-Abbaus.

Methylvomicin-jodmethylat. Die Anlagerung von Methyljodid an Methylvomicin erfolgt schon in der Kälte. Zweckmäßig erhitzt man die beiden Stoffe in einem kleinen Einschmelzröhrchen $^1/_2$ Stunde im Wasserbad. Das Jodmethylat krystallisiert aus heißem Wasser in schwach gelben Prismen, deren Farbe durch wenig Tierkohle beseitigt wird. Schmelzp. 244—245° (Zers.). Unlöslich in Chloroform, leicht löslich in heißem Alkohol, schwer in kaltem Wasser. Der Übergang der freien Base in ein Betain ließ sich nicht beobachten.

Zur *Reduktion* wurde 1 g Jodmethylat in 4 ccm 2n-Essigsäure, 3 ccm n-Natriumacetatlösung und 30 ccm Wasser mit 20 g 5-proc. Natriumamalgam bei 80° kräftig geschüttelt. Bei alkalisch gewordener Reaktion scheidet sich das „*Dimethylvomicin*“ als gelbe schmierige Masse ab, die nach Verbrauch des Amalgams in Chloroform aufgenommen wird. Die getrocknete Chloroformlösung wird über Aluminiumoxyd entfärbt, das Lösungsmittel i. V. abgedampft.

Da die Base nicht krystallisiert, wird sie über das *Perchlorat* — auch das Jodid ist geeignet — gereinigt. Man versetzt ihre Lösung in 5 ccm Methanol mit einem kleinen Überschuß von Überchlorsäure und fügt tropfenweise, bis zur eben beginnenden Trübung, Wasser hinzu. Das Salz kommt dann nach einigem Stehen krystallisiert heraus und kann auf dieselbe Weise umkrystallisiert werden. Vierseitige, große, farblose Prismen mit abgeschrägten Enden. Schmelzp. 274° (Zers.). In kaltem Wasser schwer löslich, ziemlich leicht in Methanol.

Die *freie Base* „*Dimethylvomicin*" wird aus der heißen wäßrigen Lösung des Perchlorats mit Ammoniak gefällt und aus wenig Alkohol umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt der reinen Substanz liegt bei 114°. Ihr Geschmack ist intensiv bitter.

4,215 mg Subst.: 10,848 mg CO_2, 2,928 mg H_2O. — 4,308 mg Subst.: 2,538 mg $AgJ(OCH_3)$; 4,217 mg Subst.: 4,554 mg $AgJ(NCH_3)$.

$C_{24}H_{32}O_4N_2$ (412) Ber. C 69,90 H 7,77 OCH_3 7,52 $2\,NCH_3$ 14,08
Gef. „ 70,16 „ 7,71 „ 7,76 „ 13,40.

Bei der *katalytischen Hydrierung* mit Platinoxyd in 2n-Essigsäure wurde genau die für 1 Mol berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Die Dihydrobase, die etwas wasserlöslich ist, krystallisiert aus sehr wenig Alkohol in flachen Prismen vom Schmelzp. 139°.

3,745 mg Subst. (bei 100° i. V. getr.): 9,533 mg CO_2, 2,765 mg H_2O.

$C_{24}H_{34}O_4N_2$ (414) Ber. C 69,56 H 8,21 Gef. C 69,43 H 8,26.

Jodmethylat von Dimethylvomicin. Die Reaktion mit Methyljodid geht unter starker Wärmeentwicklung vor sich. Man löst die Base in wenig Chloroform, fügt überschüssiges Methyljodid zu und dampft auf dem Wasserbad ein. Das Salz krystallisiert aus wenig Wasser in farblosen Nadelbüscheln vom Schmelzp. 261°.

Von Natriumamalgam wird das quartäre Jodid nicht angegriffen; auch beim Kochen mit Natronlauge wird es nicht zersetzt. Die freie Base, mit Silberoxyd dargestellt, spaltet, auf 160° erhitzt, flüchtiges Amin ab, das mit Jod-Jodkalium in die blau schillernden Blättchen des *Trimethylammonium-perjodids* übergeführt wurde.

Der Rückstand, der nicht krystallisierte, war weder in Alkalien noch in Säuren löslich.

Emde-Reduktion von Methyl-desoxyvomiciniumsalz.

Desoxyvomicin-jodmethylat[1]) wurde mit AgBr in das Bromid umgewandelt und dieses nach der vorstehend beschriebenen Methode mit Natriumamalgam reduziert. Die mit Chloroform isolierte tertiäre Base läßt sich aus Methanol oder Äthanol umkrystallisieren zu farblosen Nadeln oder kleinen Blättchen vom Schmelzp. 221°. Mischschmelzpunkt mit Desoxyvomicin (207°) bei 192°. — Die Base ist in fast allen Lösungsmitteln, auch in Chloroform schwer löslich. Ausbeute 25 Proc.

3,867, 4,130 mg Subst.: 10,251, 10,957 mg CO_2, 2,696, 2,912 mg H_2O; 4,094 mg Subst.: 5,925 mg $AgJ(NCH_3)$.

$C_{23}H_{30}O_3N_2$ (382)	Ber.	C 72,25	H 7,84	$2NCH_3$	15,2
	Gef.	„ 72,29, 72,35	„ 7,80, 7,89	„	17,9.

Die Base enthält *kein Methoxyl.* Über zu hohe Werte bei Methylimid-Bestimmungen vgl. A. 528, 99 (1937).

Spez. Drehung. 0,3142 g Subst. in 8 ccm Chloroform, 2 dm-Rohr.

$$\alpha = +\ 7{,}82^\circ \quad [\alpha]_D = +\ 99{,}6^\circ.$$

Dihydro-desoxyvomicin, an dessen Bildung anfangs gedacht war, drehte + 38,21° (0,32115 g in 4 ccm Chloroform; 2 dm-Rohr)

$$[\alpha]_D = +\ 238^\circ.$$

Jodmethylat. Die Lösung der Base in wenig Methanol wird mit einem Überschuß von Methyljodid kurze Zeit am Rückflußkühler gekocht. Dann wird alles Flüchtige abdestilliert und der Rückstand aus wenig Methanol oder Methanol-Äther umkrystallisiert. Farblose, sternförmig gruppierte Nadeln vom Schmelzp. 248° (Zers.) Auch aus heißem Wasser erhält man sehr schöne Krystalle.

3,642 mg Subst.: 7,359 mg CO_2, 2,127 mg H_2O.

$C_{23}H_{30}O_3N_2JCH_3$ (528) Ber. C 55,15 H 6,25 Gef. C 55,11 H 6,53.

Fügt man zu der warmen wäßrigen Lösung des Jodmethylats in Wasser aufgeschlemmtes Silberoxyd, so tritt alsbald der Geruch eines aliphatischen Amins auf. Gleichzeitig wird ein Teil des Silberoxyds reduziert, und die Lösung färbt sich durch kolloidales Silber braun. Wenn man in kalter gesättigter Lösung, die allerdings sehr verdünnt ist, entjodet, wird die Reduktion vermieden. Man dampft die Lösung der quartären Base am absteigenden Kühler ab und erhitzt den Rückstand in schwachem Stickstoffstrom im Ölbad auf 150°. Die gesamten Destillate werden in vorgelegter 2 n-Salzsäure aufgefangen. Nach dem

[1]) A. 545, 83 (1940).

Eindampfen des Destillats wird ein krystallisiertes Chlorhydrat erhalten, von dem eine Probe mit Goldchlorid ein in schönen Stäbchen krystallisiertes *Chloroaurat* vom Schmelzp. 234° lieferte, während ein anderer Teil mit Jod-Jodkalium das für *Trimethylamin* charakteristische, metallisch glänzende *Perjodid* gab.

Bei der *katalytischen Hydrierung* in 2 n-Essigsäure nahmen 19 mg der Base $C_{23}H_{30}O_3N_2$ ziemlich rasch 1,84 ccm H_2 (red.) auf (Ber. für 2 Mol 2,22 ccm). Das Gemisch der isomeren Basen $C_{23}H_{34}O_3N_2$, das aus der essigsauren Lösung mit Ammoniak gefällt wird, wird gut getrocknet und hernach mit wenig Alkohol zweimal ausgekocht. Die niedrig schmelzende Base geht dabei in Lösung. Der ungelöste Teil wird aus einer größeren Menge Alkohol umkrystallisiert. Derbe glänzende Polyeder vom Schmelzp. 214°.

3,927, 3,940 mg Subst. (bei 140° i. V. getr., subl. z. T.): 10,383, 10,333 mg CO_2, 3,192, 3,134 mg H_2O.

$C_{23}H_{34}O_3N_2$ (386)	Ber.	C 71,50	H 8,81
	Gef.	„ 72,11, 71,52	„ 9,10, 8,90.

Der Inhalt der alkoholischen Auszüge wird nach dem Wegdampfen des Lösungsmittels mit Äther ausgekocht; Anteile der schon beschriebenen Base bleiben in Flocken ungelöst. Die Ätherlösung wird auf ein kleines Volumen eingedampft und die noch klare Lösung der Krystallisation überlassen. Mit der Krystallisation wird der gleiche Trennungsprozeß wiederholt, bis die zweite Base in einheitlichen, zu Büscheln angeordneten wolligen Nädelchen vom Schmelzpunkt 150° vorliegt.

3,654 mg Subst. (bei 115° i. V. getr., subl. z. T.): 9,613 mg CO_2, 2,944 mg H_2O.

Ber. C 71,50 H 8,81 Gef. C 71,75 H 9,02.

Mit Methyljodid reagiert die Base augenblicklich unter Erwärmung.

Beide Basen entfärben in schwefelsaurer Lösung Permanganat sofort. Die niedriger schmelzende (150°) bildet etwa $^3/_4$, die höher schmelzende (214°) $^1/_4$ des Hydrierungsprodukts.

Weitere Beiträge zur Kenntnis des Vomicins.

Über Strychnos-Alkaloide. XXIII;

von *Heinrich Wieland* und *Otto Schmauss*.

Mit 1 Figur im Text.

I. Desoxy-vomicidin und Desoxy-vomicin.

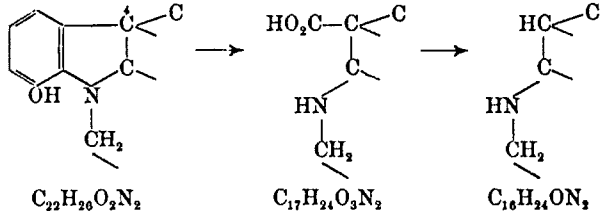
Desoxy-vomicidin $C_{22}H_{26}O_2N_2$ ist die Base, die durch elektrolytische Reduktion von Desoxy-vomicin entsteht[1]). Von den beiden Sauerstoffatomen bildet das eine das phenolische Hydroxyl am Benzolkern, während das zweite wohl in einem der beiden im Vomicin wahrscheinlich gemachten Oxido-ringe als Brücke enthalten ist. Aus Gründen, die in der XXII. Mitteilung[2]) erörtert sind, nehmen wir an, daß bei der Entstehung des Desoxyvomicins der für das Vomicin charakteristische sauerstoffhaltige Ring aufgespalten ist. Wenn dies zutrifft, ist im Desoxy-vomicidin der allen Strychnos-Alkaloiden gemeinsame Oxidoring noch vorhanden.

Die Oxydationen der Strychnos-Alkaloide mit Chromsäure führen bei der Kompliziertheit der Reaktion zu einem Gemisch zahlreicher Produkte, aus dem sich meist nur wenige einheitliche Substanzen in bescheidener Menge isolieren lassen. Die Gruppe des Desoxy-vomicins weist besonders ungünstige Verhältnisse auf. Es ist trotz wiederholter Bemühungen bis jetzt nicht gelungen, aus Desoxy-vomicin selbst ein krystallisiertes Oxydationsprodukt zu gewinnen. Auch Desoxy-vomicidin ist im Vergleich zum Vomicidin[3]) für diese Methode des Abbaus recht wenig geeignet. Immerhin war es möglich, aus den Oxydationsprodukten von jener Base, ganz im Gegensatz zu allen bisherigen Erfahrungen bei dieser Abbaureaktion, eine sauerstoffarme Base $C_{16}H_{20}ON_2$ als Dichlorhydrat herauszuholen. Außer dem Umstand, daß hier trotz der Wegoxydation von

[1]) A. 527, 151 (1937). [2]) A. 545, 62 u. 63 (1940).
[3]) A. 528, 73 (1937).

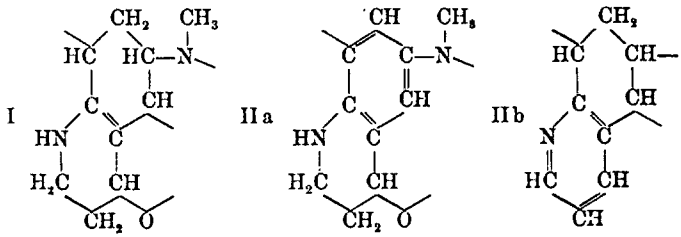
6 C-Atomen kein Sauerstoff aufgenommen worden ist, erscheint der niedrige Wasserstoffgehalt der neuen Base bemerkenswert. Bei der katalytischen Hydrierung nimmt die Base $C_{16}H_{20}ON_2$ 3 Mole Wasserstoff auf und geht in die sauerstofffreie gesättigte Base $C_{16}H_{24}N_2$ über.

Die Einbuße an Kohlenstoff bei der Oxydation des Desoxy-vomicidins trifft ausschließlich den Benzolkern. Wir wissen aus mehreren Beispielen, die nachher noch um ein weiteres vermehrt werden, daß in den Derivaten des Vomicins eine Carboxylgruppe an C_4 sehr unbeständig ist, so daß wir wie folgt formulieren können.



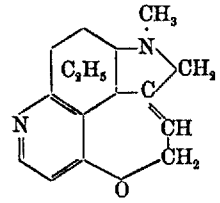
$C_{22}H_{20}O_2N_2$ $C_{17}H_{24}O_3N_2$ $C_{16}H_{24}ON_2$

Die isolierte Base hat aber 4 H-Atome weniger, als nach dieser Formulierung zu erwarten wäre. Wir halten es für sehr wahrscheinlich, daß eine Dehydrierung stattgefunden hat, bei der ein Ring mit einer Doppelbindung aromatisch geworden ist. Man hat die Wahl zwischen einem *Benzol-* und einem *Pyridin*-ring. Letzterer ist wahrscheinlicher, da partiell hydrierte Heterocyclen leichter dehydriert werden als Cyclo-olefine. In der Teilformel I für Desoxy-vomicin ist die Lage der Doppelbindung keineswegs bewiesen. IIa und IIb stellen die beiden Möglichkeiten der Aromatisierung dar.



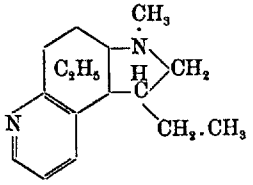
Eine weitere Auflösung der Formel ermöglicht die Hydrierung der Base $C_{16}H_{20}ON_2$ zu der sauerstofffreien Base $C_{16}H_{24}N_2$. Wenn man daran denkt, daß Desoxy-vomicin $C_{22}H_{24}O_3N_2$ zu einer Base $C_{22}H_{28}O_2N_2$ hydriert werden kann[1]), so erkennt man hier den analogen Vorgang, der in der Sättigung der ursprünglichen Doppelbindung und in der hydrierenden Aufspaltung des Oxidorings besteht.

III



Base $C_{16}H_{20}ON_2$

IV



$C_{16}H_{24}N_2$

Die Schwierigkeiten der Materialbeschaffung haben die Dehydrierung der Base $C_{16}H_{24}N_2$, bei der ein Derivat des Pyrrochinolins, und zwar das N-Methyl-vomipyrin[2]) zu erwarten ist, noch nicht ermöglicht.

Vom *Desoxy-vomicin* ist noch zu berichten, daß sich an ihm die Anlagerung von Methyljodid zu einem Jodmethylat hat durchführen lassen. Das ist deshalb bemerkenswert, weil Vomicin selbst auf keine Weise zur Bildung des quartären Jodids zu bringen ist. Wir führen den Unterschied darauf zurück, daß Desoxy-vomicin gemäß der Teilformel I im Gegensatz zum Vomicin eine N-Methylgruppe enthält. Die Anlagerung von Dimethylsulfat gelingt nach O. Müller[3]) auch nicht nach längerem Erhitzen der beiden Substanzen auf 100°.

Bei der Darstellung von Desoxy-vomicin durch Einwirkung von Jodwasserstoff und Phosphor auf Vomicin wurde in geringer Menge ein jodhaltiges Nebenprodukt gefunden, das nach der Entjodung mit Zink und Eisessig eine Base $C_{22}H_{26}O_3N_2$ lieferte, die mit dem aus Dihydro-vomicin mit Jodwasserstoff früher gewonnenen Dihydro-desoxyvomi-

[1]) A. 507, 87 (1933). [2]) A. 528, 82 (1937).
[3]) Dissertation München 1940, S. 59.

cin von gleicher Zusammensetzung[1]) nicht identisch war. Im Gegensatz zu diesem läßt sich das neue Isomere, wenn auch langsam, katalytisch hydrieren. Ein definiertes Hydrierungsprodukt ließ sich jedoch nicht erhalten.

Schließlich wurde die Isomerie des Desoxyvomicins genauer untersucht und seine Darstellungsmethode verbessert. Es wurden grundsätzliche Unterschiede zwischen der farblosen und der gelben Base im Absorptionsspektrum und in der Krystallform, sowie auch in der Reaktionsweise gegenüber katalytisch erregtem Wasserstoff festgestellt. Darüber wird im speziellen Teil auf S. 81 berichtet.

II. Zur Oxydation von Vomicin mit Chromsäure.

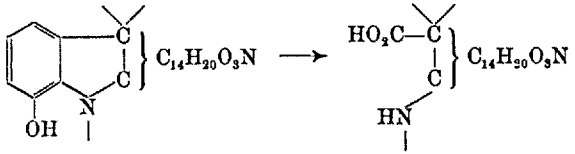
Schon in der ersten Mitteilung dieser Reihe[2]) ist über die Oxydation des Vomicins mit Chromsäure berichtet worden. Es waren dabei 2 Säuren erhalten worden, für deren eine die Formel $C_{17}H_{22}O_5N_2$ sichergestellt werden konnte, da sie sich leicht zu einer Base $C_{16}H_{22}O_3N_2$ decarboxylieren ließ. Bei der anderen Säure, $C_{17}H_{22}O_7N_2$ oder $C_{18}H_{24}O_7N_2$[3]), die mit mehreren Molekeln Krystallwasser krystallisiert, bereitete die Trocknung Schwierigkeiten. Deshalb blieb noch die Aufgabe, ihre Zusammensetzung exakt zu bestimmen.

Die Verhältnisse sind hier ganz ähnlich, wie bei der Begleitsäure $C_{17}H_{22}O_5N_2$[4]), die schon bei 140° CO_2 abzuspalten beginnt. Die Temperatur der beginnenden Decarboxylierung liegt sogar noch tiefer, bei etwa 110° nahe bei derjenigen, die zur vollständigen Entfernung des Krystallwassers erforderlich ist. Aus diesem Grunde haben die früheren Analysen nur einmal die auf die jetzt festgestellte Zusammensetzung stimmenden Werte gegeben. Läßt man die Abspaltung von Kohlendioxyd bei etwas höherer Temperatur zu Ende gehen, so gelangt man, ganz analog wie im Fall der Säure $C_{17}H_{22}O_5N_2$ zu einer Base $C_{15}H_{20}O_4N_2$. Daraus leitet sich für die Säure die Formel $C_{16}H_{20}O_6N_2$ ab. Der

[1]) A. **469**, 211 (1929).
[2]) A. **469**, 214 (1929).
[3]) A. **491**, 137 (1931).
[4]) A. **491**, 139 (1931).

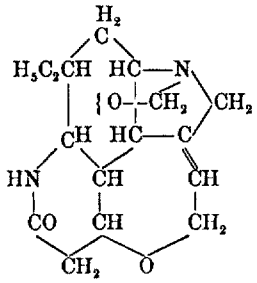
Abbau des Vomicins ist also in der zweiten Säure um ein C-Atom weiter gegangen.

Die Deutung der Veränderungen, die vom Vomicin zur Säure $C_{17}H_{22}O_5N_2$ führen, bereitet keine großen Schwierigkeiten. Man kann mit ziemlicher Sicherheit aussagen, daß die 5 wegoxydierten C-Atome aus dem Benzolkern herrühren, der sein letztes C-Atom in Gestalt des Carboxyls zurückgelassen hat:

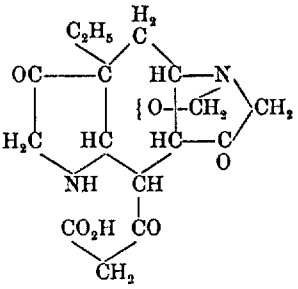


Das Produkt der Decarboxylierung dieser Säure, die Base $C_{16}H_{22}O_3N_2$, paßt sich mit der Formel V dieser Ableitung gut an.

V



VI



Anders liegen die Dinge bei der Säure $C_{16}H_{20}O_6N_2$. Hier kann der Benzolkern nicht für den Verlust von 6 C-Atomen aufkommen, wenn gleichzeitig noch ein Carboxyl zurückbleiben soll. Wir müssen nach einer anderen Erklärung suchen und nehmen an, daß, wie in anderen Beispielen der Benzolkern nur bis zur Pyrrolidon-Stufe abgebaut ist, daß aber gleichzeitig der ungesättigte Oxidoring von Oxydation und Hydrolyse betroffen wurde. Die Carboxylgruppe ist bei der Öffnung des Lactamrings aufgetreten und ihre Unbeständigkeit ist durch das β-ständige Carbonyl bedingt, das mit der Aufsprengung des Oxidorings entstanden ist. Die Formel VI würde diese Annahme zum Ausdruck bringen.

Durch Ersatz des Carboxyls durch H käme man zur Base $C_{15}H_{20}O_4N_2$. Wir finden von der Grundlage der bisher geltenden Strukturformel aus keine bessere Deutung für Entstehung und Natur der Säure $C_{16}H_{20}O_6N_2$. Eine Schwäche der Formel liegt in der Tatsache, daß aus der Base mit Jod und Alkali kein Jodoform entsteht.

Spezieller Teil.

Über Desoxy-vomicidin.

Die Oxydation von Desoxy-vomicidin.

Base $C_{16}H_{20}ON_2$.

50 g Desoxy-vomicin (farbloses Isomere vom Schmelzp. 207°) wurden in 400 ccm Schwefelsäure (8 ccm konz. H_2SO_4 : 10 ccm Wasser) in der Wärme gelöst. Die abgekühlte Lösung wurde in einer Tonzelle an Blei-Elektroden wie früher beschrieben reduziert. Bei 10 Volt und 5 Amp. dauerte die Reduktion etwa 36 Stunden. Ihr Ende war erreicht, wenn eine herausgenommene Probe in überschüssiger Lauge klare Lösung gab. Die Lösung wurde direkt zur Oxydation verwendet, nachdem die Zelle mit 200 ccm Wasser gut nachgespült und damit der notwendige Verdünnungsgrad der Schwefelsäure hergestellt war. Man läßt nun unter dauerndem Rühren in die auf 0° abgekühlte Lösung eine ebenfalls gekühlte Lösung von 120 g Chromtrioxyd in 200 ccm Wasser im Verlauf einiger Stunden eintropfen. Nachdem diese Operation beendet ist, überläßt man die weitere Oxydation ohne Kühlung sich selbst. Nach 3 Tagen wird ein noch vorhandener Rest von Chromsäure mit schwefliger Säure entfernt und die dem Chrom äquivalente Menge (1 : 1) konz. Ammoniaks hinzugefügt.

Durch starkes Abkühlen wird mehr als die Hälfte des Chroms als Ammonium-alaun abgeschieden. Nach 12-stündigem Stehen wird der Alaun abgesaugt, mit wenig Wasser nachgewaschen und im Filtrat die Hauptmenge der Schwefelsäure mit heißer gesättigter Ätzbarytlösung ausgefällt. Die Reaktion der Lösung soll schwach kongosauer bleiben. Der Bariumsulfat-Niederschlag wird mehrfach mit Wasser ausgekocht, die Wasserfiltrate werden mit der Hauptlösung vereinigt. Dann fügt man so lange weitere heiße Ätzbarytlösung hinzu, bis die Lösung eben anfängt, gegen Curcuma alkalisch zu reagieren und alles Chrom ausgefallen ist. Man saugt wieder ab, kocht den Niederschlag gut aus und dampft die gelbe Lösung i. V. zur Trockne. Der völlig trockne Rückstand, der zum großen Teil aus Ammoniumsulfat besteht, wird in der Hülse mit absolutem Alkohol erschöpfend extrahiert.

Die alkoholische Lösung wird hierauf mit alkoholischem *Quecksilber II-chlorid* gefällt, der abgesaugte Niederschlag in

Wasser suspendiert und mit Schwefelwasserstoff von Quecksilber befreit. Nach Entfernen des Schwefelwasserstoffs engt man die goldgelbe Lösung ein und fällt sie erschöpfend mit einer kalt gesättigten Lösung von *Ammonium-reineckat.* Das schön rot gefärbte Salz wiegt nach dem Trocknen 8 g. Es wird zur weiteren Reinigung in 100 ccm Aceton gelöst und diese Lösung durch eine 10 ccm hohe Al_2O_3-Säule von 1 qcm Querschnitt filtriert. Zum Schluß wird mit 50 ccm Aceton nachgewaschen.

Aus der stark eingeengten Acetonlösung wird nach Zugabe von Salzsäure die Reinecke-Säure mit Äther herausgeschüttelt. Der Äther ist so oft zu erneuern, bis er farblos bleibt. Dann wird die salzsaure Lösung mit fester Soda auf schwach kongosaure Reaktion gebracht und i. V. eingedampft. Der trockne Rückstand wird mit absolutem Alkohol ausgezogen, bis alle organische Substanz gelöst ist. Die Auszüge werden erneut eingedampft; sie hinterlassen beim Digerieren mit wenig Alkohol kleine Mengen von Natriumchlorid.

Die alkoholische Lösung der organischen Chlorhydrate läßt auf Zugabe von wenig Äther das Salz der Base $C_{16}H_{20}ON_2$ in schönen Krystallen herauskommen. Aus Alkohol–Äther umkrystallisiert, wurden 1,5 g davon erhalten. Schmelzpunkt 256° (Zers.)

4,100 mg Subst.: 8,195 mg CO_2, 2,590 mg H_2O (Rückstand 0,025 mg). — 3,098 mg Subst.: 0,226 ccm N_2 (25°, 715 mm). — 2,670 mg Subst.: 2,144 mg AgCl.

$C_{16}H_{20}ON_2.2\,HCl.H_2O$ (347) Ber. C 55,30 H 6,96 N 8,07 Cl 20,4
Gef. „ 54,85 „ 7,11 „ 7,86 „ 19,9.

Die *freie Base* wird aus der alkalisch gemachten Lösung des Chlorhydrats mit Äther isoliert. Sie hinterbleibt nach dem Entfernen des Äthers als schwach gelbes Öl, das im Hochvakuum bei 170—180° (Bad) farblos übergeht und beim Abkühlen zu Krystallen vom Schmelzp. 70° erstarrt. Die Base läßt sich aus Petroläther zu schönen Prismen umkrystallisieren. Sie ist in allen Lösungsmitteln, auch in Wasser, sehr leicht löslich. Die Farbreaktion nach Hopkins-Cole ist negativ.

4,385 mg Subst.: 12,055 mg CO_2, 3,03 mg H_2O.

$C_{16}H_{20}ON_2$ (256) Ber. C 75,00 H 7,84 Gef. C 75,11 H 7,75.

48,1 mg Subst. in 5 ccm Chloroform, 2 dm-Rohr.

$$\alpha = +\ 6{,}55^\circ \quad [\alpha]_D^{20} = +\ 341^\circ.$$

Das *Perchlorat* ist in Wasser schwer löslich und wird aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Schmelzp. 263° (Zers.). Die Analyse scheiterte an der heftigen Verpuffung.

Base $C_{16}H_{24}N_2$.

0,42 g des Chlorhydrats der sauerstoffhaltigen Base wurden mit 15 mg Platinoxyd in wäßriger Lösung unter Wasserstoff geschüttelt. H_2-Aufnahme 95,3 ccm (red.); für $3\,H_2$ ber. 81,3 ccm. Das nach dem Eindampfen der Lösung hinterbleibende Chlorhydrat konnte nicht krystallisiert erhalten werden, ebensowenig die Base, die, aus der alkalisch gemachten Lösung mit Äther isoliert, im Hochvakuum bei 140—145° überging.

Das *Jodmethylat* bildet sich sofort, wenn man die Base mit Methyljodid vermischt. Man entfernt nach beendeter Reaktion einen Überschuß daran mit Äther und krystallisiert das quartäre Salz aus Alkohol-Äther um. Schmelzp. 178°.

4,559 mg Subst. (bei 50° über P_2O_5 i. V. getr. Abn. 0,025 mg): 8,800 mg CO_2, 2,86 mg H_2O. — 4,420 mg Subst.: 2,60 mg AgJ. — 4,169 mg Subst.: 1,51 ccm $^n/_{100}$-$Na_2S_2O_3$.

$C_{17}H_{27}N_2J$ (386)	Ber.	C 52,85	H 7,00	J 32,90
$C_{18}H_{29}N_2J$ (400)	„	„ 53,90	„ 7,28	„ 31,70
	Gef.	„ 53,87	„ 7,02	„ 31,60, 30,36.

Die Analysen stimmen weniger gut auf das Jodmethylat der Base $C_{16}H_{24}N_2$ als auf ein solches einer methylierten Base.

Katalytische Hydrierung von Desoxy-vomicidin.

1 g Desoxy-vomicidin wurde in 10 ccm Eisessig mit 50 mg Platinoxyd unter Wasserstoff geschüttelt. Es wurde die 3 Mol H_2 entsprechende Menge Wasserstoff (210 ccm, nicht red.) aufgenommen. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wurde die filtrierte Lösung i. V. eingedampft. Der Rückstand wurde in Alkohol gelöst und die Lösung mit ätherischer Salzsäure eben kongosauer gemacht. Daraufhin krystallisierte das Chlorhydrat der hydrierten Base in langen seidenweichen Nadeln vom Schmelzp. 250—254° (Zers.) aus.

4,540 mg Subst. (bei 110° i.V. getr., Abn. 0,348 mg): 11,705 mg CO_2, 3,345 mg H_2O.

$C_{22}H_{30}ON_2.HCl$ (374,7)	Ber.	C 70,45	H 8,34
	Gef.	„ 70,31	„ 8,24.

Die exsiccatortrockne Substanz enthält nach der Analyse $^1/_2$ Mol Alkohol.

5,057 mg Subst.: 12,725 mg CO_2, 3,845 mg H_2O. — 2,974 mg Subst.: 1,067 mg AgCl.

$C_{22}H_{30}ON_2.HCl\ ^1/_2\ C_2H_5OH$ (397,7)	Ber.	C 69,1	H 8,62	Cl 8,67
	Gef.	„ 68,63	„ 8,51	„ 8,88.

Desoxy-vomicidin-jodmethylat. 0,5 g der Base wurden mit 1,5 ccm Methyljodid im Einschlußröhrchen 2 Stunden lang auf 100° erhitzt. Der braune Rückstand, der nach dem Abdampfen des überschüssigen Methyljodids hinterblieb, wurde mit Chloroform ausgekocht und das Chloroform des Auszugs hierauf vollständig entfernt. Der gelbe Lack, der so erhalten wurde, wurde in heißem Wasser gelöst, worauf alsbald Krystallisation in feinen seidigen Nadeln erfolgte. Schmelzp. 175°. Die Ausbeute ist unbefriedigend.

4,103 mg Subst. (exsiccatortrocken): 7,855 mg CO_2, 2,33 mg H_2O. — 4,034 mg Subst.: 1,63 mg AgJ.

$C_{23}H_{36}O_2N_2.CH_3J.2\,H_2O$ (528)	Ber.	C 52,25	H 6,28	J 23,90
	Gef.	„ 52,34	„ 6,10	„ 21,80.

Über Desoxy-vomicin.

Die *Darstellung* des Desoxy-vomicins wurde gegen früher vereinfacht. 50 g Vomicin werden mit 180 ccm Eisessig, 60 ccm Jodwasserstoff (D = 1,96) und 20 g rotem Phosphor 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die noch warme Lösung läßt man unter tüchtigem Umrühren langsam in einen Überschuß gut gekühlten konz. Ammoniaks einfließen. Die ausgefällte Base wird, zusammen mit dem Phosphor, scharf getrocknet und fein gepulvert aus der Hülse mit Chloroform extrahiert. Das Chloroform wird abgedampft und der zurückbleibende orangefarbene Syrup mit heißem Alkohol digeriert. Das Desoxy-vomicin — es ist das *farblose* Isomere — krystallisiert alsbald, es wird aus Chloroform–Alkohol umkrystallisiert. Im Chloroform bleibt in geringer Menge die nachher beschriebene Jodbase ungelöst. Die Ausbeute beträgt etwa 30 g. Der extrahierte Phosphor enthält häufig noch geringe Mengen an Desoxy-vomicin-jodhydrat, das wegen seiner geringen Wasserlöslichkeit bei der Fällung der Base zur Abscheidung gekommen ist. Man kocht deshalb den Phosphor mit verdünnter Salzsäure erschöpfend aus und filtriert die Lösungen in verdünntes Ammoniak.

Nach O. Müller[1]) kann man auch derart verfahren, daß man die ursprüngliche Reaktionslösung mit dem halben Volumen heißen Wassers

[1]) Dissertation München 1940, S. 47.

verdünnt, das Jodhydrat des Desoxy-vomicins in der Kälte auskrystallisieren läßt und seine Zersetzung durch Schütteln auf der Maschine mit warmem Ammoniak bewirkt.

Das isomere Dihydro-desoxy-vomicin.

Die oben erwähnte *jodhaltige Base* ist in allen Lösungsmitteln sehr schwer löslich. Zur Reinigung wurde sie in verdünnter Salzsäure gelöst und vorsichtig mit verdünntem Ammoniak wieder abgeschieden. Sie kommt dann in schönen farblosen Stäbchen vom Zersetzungsp. 225° heraus. Bei der Verarbeitung von 300 g Vomicin wurden 2 g dieser Base gewonnen.

Um das Jod durch Wasserstoff zu ersetzen, kochte man 0,5 g der Jodbase in 10 ccm Eisessig 1 Stunde lang mit 2 g Zinkstaub und filtrierte dann die Lösung in überschüssiges Ammoniak. Die ausgefällte Base wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Derbe, schwertförmige Krystalle vom Schmelzp. 194°. Mit Desoxy-vomicin Schmelzpunktserniedrigung auf 184°.

4,608 mg Subst.: 12,245 mg CO_2, 2,885 mg H_2O.

$C_{22}H_{26}O_3N_2$ (366) Ber. C 72,10 H 7,12 Gef. C 72,47 H 7,01.

Spez. Drehung. 83,0 mg Subst. in 5 ccm Chloroform; 2 dm-Rohr.

$\alpha = +5{,}63°$; $[\alpha]_D^{20} = +173°$.

Zur Isomerie des Desoxy-vomicins.

Bei der Reduktion von Vomicin mit Jodwasserstoff entsteht das *gelbe* Desoxy-vomicin[1]) (Schmelzp. 198°). Bei der hier angewandten, lange dauernden Extraktion der Rohbase mit Chloroform ist es in das *farblose* Isomere[2]) (Schmelzp. 207°) umgelagert worden, das auf diese Weise sehr einfach darzustellen ist. Es hat sich gezeigt, daß auch bei langem Kochen von gelbem Desoxy-vomicin mit Alkohol diese Umlagerung erreicht wird.

Der Schmelzpunkt der gelben Base wurde früher zu 198° angegeben. Da das Schmelzen mit einer in starker Dunkelfärbung sich äußernden Zersetzung verbunden ist, hängt die Schmelztemperatur sehr von der Geschwindigkeit des Erhitzens ab. Bei raschem Erhitzen haben wir mit einem mehrfach aus Chloroform-Alkohol umkrystalli-

[1]) A. 469, 208 (1929). [2]) A. 527, 154 (1937).

sierten citronengelben Präparat einen Schmelzpunkt von 211° erreicht. Die beiden isomeren Basen geben im Gemisch keine Schmelzpunktserniedrigung.

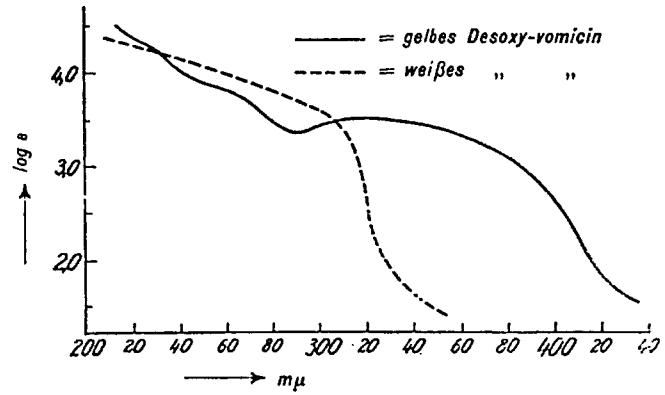
Spez. Drehung des gelben Isomeren. 191 mg in 20 ccm Chloroform; 2 dm-Rohr. $\alpha = +4{,}62°$; $[\alpha]_D^{22} = +242°$.

Die früher gefundenen Werte sind für die gelbe Base +266,4°, für die farblose +231,4°. Es wurde jetzt für die *farblose Base* ein wesentlich niedrigerer Drehwert beobachtet.

271 mg in 20 ccm Chloroform; 2 dm-Rohr.

$$\alpha = +5{,}67°; \quad [\alpha]_D^{20} = +209°.$$

Daß die gelbe Farbe der höherschmelzenden Base nicht etwa von einer Beimengung herrührt, das zeigt der Vergleich der Absorptionsspektren des weißen und gelben



Isomeren, für deren Aufnahme wir Frau Dr. Schwab-Agallidis bestens danken. Ferner hat Prof. H. Steinmetz in freundlicher Weise festgestellt, daß die beiden isomeren Basen in verschiedenen Formen krystallisieren, das gelbe monoklin, das farblose rhombisch.

Über Unterschiede in der Reaktionsweise wurde schon früher berichtet. So gelingt die elektrolytische Reduktion zu Desoxy-vomicidin nur mit dem farblosen Isomeren. Wir finden, daß auch die *katalytische Hydrierung* bei den beiden Basen grundsätzlich verschieden verläuft.

a) *Gelbes Desoxy-vomicin.* 2 g Base wurden in 20 ccm Eisessig mit 120 mg PtO_2 unter Wasserstoff geschüttelt.

Die Wasserstoffaufnahme verlief sehr träge und hörte nach Verbrauch von 2 Molen H_2 auf. Es wurde eine Base isoliert, die aus Alkohol in derben farblosen Prismen krystallisierte und bei 215° schmolz. Mit dem früher beschriebenen Hydrierungsprodukt des Desoxy-vomicins $C_{22}H_{28}O_3N_2$ [1]) vom Schmelzp. 220° gab sie keine Schmelzpunktserniedrigung.

b) *Farbloses Desoxy-vomicin.* 2,5 g Substanz in 25 ccm Eisessig, 150 mg PtO_2. Wasserstoffaufnahme nach 8 Stunden 550 ccm (red.). Für 4 Mole H_2 ber. 610 ccm. Das Hydrierungsprodukt wurde aus Methanol umkrystallisiert.

Die am schwersten lösliche Base krystallisiert in sechsseitigen Tafeln vom Schmelzp. 177°.

4,952 mg Subst.: 13,430 mg CO_2, 3,670 mg H_2O.

$C_{22}H_{30}O_2N_2$ (354)	Ber.	C 74,53	H 8,53
	Gef.	„ 74,00	„ 8,30.

Spez. Drehung. 86,2 mg Subst. in 5 ccm Chloroform; 2 dm-Rohr.

$$\alpha = -3{,}25°; \quad [\alpha]_D^{21} = -94{,}4°.$$

Beim Einengen der Mutterlauge krystallisierte die schon früher beschriebene Base von gleicher Zusammensetzung und vom Schmelzp. 211° in wasserklaren Prismen heraus [1]). Sie läßt sich i. V. der Wasserstrahlpumpe völlig unzersetzt sublimieren und dreht die Ebene des polarisierten Lichts nach rechts.

99,6 mg Subst. in 5 ccm Chloroform; 2 dm-Rohr.

$$\alpha = +2{,}90°; \quad [\alpha]_D^{21} = +73°.$$

Aus der methanolischen Restlösung wurde noch eine leicht lösliche, in quadratischen Tafeln krystallisierte Base isoliert, deren Analysen ebenfalls auf die Formel $C_{22}H_{30}O_2N_2$ stimmen. Schmelzpunkt 143°. Für ihre Einheitlichkeit können wir nicht einstehen.

4,683 mg Subst.: 12,750 mg CO_2, 3,58 mg H_2O.

$C_{22}H_{30}O_2N_2$ (354)	Ber.	C 74,53	H 8,53
	Gef.	„ 74,25	„ 8,55.

Bei einer weiteren Hydrierung wurde neben diesen Basen auch noch die aus früheren Hydrierungen von Desoxy-vomicin bekannte Base $C_{22}H_{28}O_3N_2$ [1]) vom Schmelzp. 220° isoliert.

Desoxy-vomicin-jodmethylat.

0,5 g der farblosen Base wurden mit 1,5 ccm Methyljodid im Röhrchen 2 Stunden auf 100° erhitzt. Das über-

[1]) A. **507**, 88 (1933).

schüssige Methyljodid wurde abgedampft, der Rückstand mit Chloroform digeriert und das darin unlösliche Jodmethylat aus Aceton–Wasser oder aus heißem Wasser umkrystallisiert. Kleine Prismen vom Schmelzp. 270° (Zers.).

4,394 mg Subst.: 8,830 mg CO_2, 2,14 mg H_2O (Rückstand 0,022 mg). — 4,660, 6,120 mg Subst.: 2,25, 2,95 mg AgJ.

$C_{22}H_{24}O_3N_2.CH_3J$ (506) Ber. C 54,60 H 5,38 J 25,10
Gef. „ 55,09 „ 5,48 „ 25,90, 26,00.

Oxydation von Vomicin. Base $C_{15}H_{20}O_4N_2$.

Die Darstellung und Trennung der beiden Säuren $C_{17}H_{22}O_5N_2$ und $C_{16}H_{20}O_6N_2$ erfolgt nach den früheren Angaben[1]). Der zweiten Säure hat man dort die vorläufige Formel $C_{17}H_{22}O_7N_2$ gegeben. Die Unsicherheit über ihre Zusammensetzung wird behoben durch das Ergebnis der thermischen Zersetzung. Nimmt man diese i. V. von 1 mm vor, so läßt sich das Decarboxylierungsprodukt bei etwa 170° mit quantitativer Ausbeute sublimieren. Für präparative Zwecke erhitzt man bei Normaldruck einige Zeit auf 200°; die Abspaltung von CO_2 geht vor sich, ohne daß die Substanz schmilzt.

Die entstandene Base bläut Lackmuspapier und ist in Wasser, Alkohol, Aceton, Chloroform leicht löslich, aber unlöslich in Äther. Sie kann aus Alkohol–Äther zu schönen, derben, zu Drusen angeordneten prismatischen Stäbchen umkrystallisiert werden. Der Schmelzpunkt ist derselbe wie der der Säure, aus der die Base entsteht: 264—266°.

4,219, 4,023 mg Subst.: 9,560, 9,080 mg CO_2, 2,61, 2,54 mg H_2O. — 3,155 mg Subst.: 0,269 ccm N_2 (22°, 723 mm).

$C_{15}H_{20}O_4N_2$ (292) Ber. C 61,62 H 6,90 N 9,58
Gef. „ 61,80, 61,56 „ 6,92, 7,07 „ 9,35.

Ein Präparat der Säure, das 26 Stunden lang bei 125° i. V. erhitzt worden war, gab ebenfalls gut auf die Base stimmende Werte (C 61,39, H 6,68).

Methylimid-Bestimmung. 7,440 mg Subst.: 5,32 ccm 0,022 n-$Na_2S_2O_3$.
Ber. NCH_3 9,92 Gef. NCH_3 7,57.

Spez. Drehung. 83,5 mg Subst. in 5 ccm Chloroform; 2 dm-Rohr.
$\alpha = -1{,}715°$; $[\alpha]_D^{18} = -51{,}3°$.

(Für die Säure $C_{16}H_{20}O_6N_2$ ist $[\alpha]_D^{20} = -80{,}6°$).

[1]) A. 469, 214 (1929).

Aktiver Wasserstoff. 9,184 mg Subst.: 1,55 ccm CH_4 (22°, 755 mm)
Für 1 akt. H-Atom Ber. 1,42 ccm Gef. 1,425 ccm (red.).

Die Base $C_{15}H_{20}O_4N_2$ ließ sich nicht zur Anlagerung von Methyljodid bewegen. Auch nach dem Erhitzen auf 100° mit Methyljodid im Einschlußrohr wurde die Base unverändert zurückerhalten[1]). Ebensowenig gelang die katalytische Hydrierung mit Platinoxyd. Auch mit Bromwasser wird keine Einwirkung erreicht. Bei einem Versuch, die Base mit Natriumamalgam in schwach essigsaurer Lösung zu reduzieren, wurde das Ausgangsmaterial unverändert (Schmelzp. 264°) zurückgewonnen.

Die *Säure*, aus der die Base entsteht, enthält Krystallwasser, das sehr schwer ohne gleichzeitige CO_2-Abspaltung zu entfernen ist. Es wurde, um den Krystallwassergehalt und damit die genaue Zusammensetzung der Säure kennenzulernen, eine Probe der exsiccatortrocknen Substanz bei 200° decarboxyliert und gleichzeitig abgespaltenes CO_2 sowie Wasser bestimmt.

232,5 mg Subst.: 23 mg CO_2, 48 mg H_2O.
Für $C_{16}H_{20}O_6N_2 . 5H_2O$ (426) Ber. CO_2 24 mg, H_2O 49 mg.

Titration. 90 mg Säure: 2,36 ccm $^n/_{10}$-NaOH (in Alkohol).
Äquival. 382.

Das Einwirkungsprodukt von *Diazomethan* auf die Säure, das schon früher beschrieben wurde[2]), hat die Zusammensetzung $C_{16}H_{24}O_6N_2$. Die Verbindung unterscheidet sich in den analytischen Daten nicht wesentlich von der früher angenommenen Formel $C_{20}H_{28}O_7N_2$. Die nachweisbare Methoxylgruppe deutet die Veresterung des vorhandenen Carboxyls an. Die zweite Methylgruppe dürfte, unter Aufspaltung des Lactamrings, an den Stickstoff getreten sein, vermutlich an den basischen Stickstoff (b) unter Bildung eines Betains.

4,118 mg Subst. (bei 100° i. V. über P_2O_5 getr., Abn. 0,184 mg): 9,015 mg CO_2, 2,51 mg H_2O.

$C_{18}H_{24}O_6N_2$ (364)	Ber.	C 59,3	H 6,6
	Gef.	„ 59,7	„ 6,8
	Frühere Werte	„ 59,10, 58,82	„ 6,69, 6,67.

[1]) Auch die Base $C_{16}H_{22}O_3N_2$, die durch Decarboxylierung der Säure $C_{17}H_{22}O_5N_2$ entsteht, lagerte kein Methyljodid an. Auch blieb sie bei dem Versuch, sie elektrolytisch zu reduzieren, unverändert.

[2]) A. **500**, 89 (1932).

Die Oxydation von Derivaten des Vomicidins.

Über Strychnos-Alkaloide. XXIV;

von *Heinrich Wieland* und *René Gottfried Jennen**).

[Eingelaufen am 24. Juni 1940.]

Die Oxydation von Vomicidin $C_{22}H_{26}O_3N_2$ mit Chromsäure hat über einige Vorprodukte zu einer Base $C_{16}H_{24}O_2N_2$ geführt[1]), die zu der aromatischen Grundbase Vomipyrin $C_{15}H_{16}N_2$ dehydriert werden konnte. Die exakte Konstitutionsbestimmung des Vomipyrins durch Synthese ist noch nicht geglückt. Wir haben uns deshalb nach Derivaten des Vomicidins umgesehen, in der Hoffnung, bei ihrem oxydativen Abbau eine synthetisch zugängliche Base aufzufinden.

In der Gruppe des Vomicidins ist der Lactamring elektrolytisch zu einem basischen, sauerstoff-freien Ring, $\overset{|}{O}C—N<$ zu $H_2\overset{|}{C}—N<$, reduziert worden. Es liegen also zweisäurige Basen vor, und diese Eigenschaft bleibt nach unseren bisherigen Erfahrungen in den Oxydationsprodukten erhalten. Dies gilt für die oben erwähnte Base $C_{16}H_{24}O_2N_2$ aus Vomicidin selbst sowie für diejenige, die durch Oxydation von *Desoxy-vomicidin* $C_{22}H_{26}O_2N_2$ erhalten wurde[2]), und die die Zusammensetzung $C_{16}H_{20}ON_2$ besitzt. Außerdem ist früher eine zweisäurige Base $C_{16}H_{20}O_4N_2$ als Oxydationsprodukt von *Dihydro-vomicidin* $C_{22}H_{28}O_3N_2$ kurz erwähnt worden[3]).

Jetzt ist auch die Reduktion von *Dihydro-desoxyvomicin*, $C_{22}H_{26}O_3N_2$, das durch eine neue Darstellungsmethode leicht zugänglich geworden ist[4]), zum Vomicidin $C_{22}H_{28}O_2N_2$

*) Dissertation Universität München 1939.

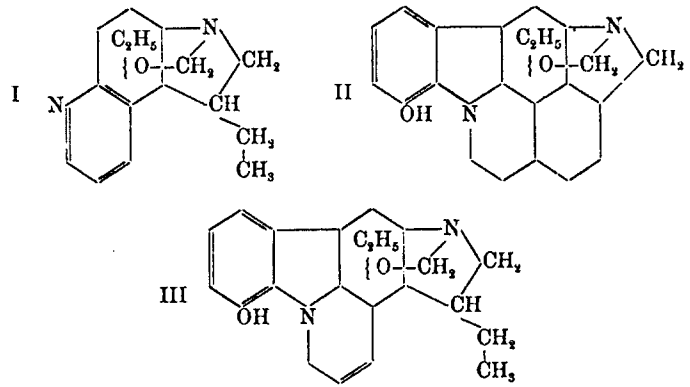
[1]) A. **528**, 73 (1937). [2]) A. **545**, 72 (1940).

[3]) A. **507**, 74 (1933).

[4]) Die Methode wird in der folgenden Mitteilung (XXV) veröffentlicht.

gelungen. Dihydro-desoxy-vomicidin gab bei der Oxydation mit Chromsäure mehrere krystallisierte Basen, von denen eine von der Zusammensetzung $C_{16}H_{22}ON_2$ als Dichlorhydrat wie in freier Form genau charakterisiert werden konnte. Sie entspricht dem Oxydationsprodukt $C_{16}H_{20}ON_2$ aus Desoxyvomicidin[1]). Das Verhalten der beiden Ausgangsbasen Desoxyvomicin und Dihydro-desoxyvomicin bei der katalytischen Hydrierung findet sich bei den beiden C_{16}-Basen wieder. Während $C_{16}H_{20}ON_2$, entsprechend dem Desoxyvomicin, zur Base $C_{16}H_{24}N_2$ hydriert wird, wird $C_{16}H_{22}ON_2$ ebensowenig wie Dihydrodesoxyvomicin von katalytisch erregtem Wasserstoff angegriffen.

Wenn man diese Parallele berücksichtigt, wäre der Base $C_{16}H_{22}ON_2$ die Formel I zu geben, in Analogie zu der für die Base $C_{16}H_{20}ON_2$ vorgeschlagenen Formel III[2]).



Da man die wasserstoffarmen Oxydationsprodukte der Vomicidin-Reihe kaum anders als durch Dehydrierung eines aromatischen (wahrscheinlich heterocyclischen) Rings deuten kann, so erscheint uns die an sich naheliegende Möglichkeit, bei der Entstehung von Dihydro-desoxyvomicin aus Dihydrovomicin sei ein carbocyclischer Sechsring gebildet worden[3]), wenig wahrscheinlich. Denn das Vorhandensein

[1]) A. **545**, 72 (1940). [2]) a. a. O., S. 74.

[3]) Vgl. die folgende XXV. Mitteilung.

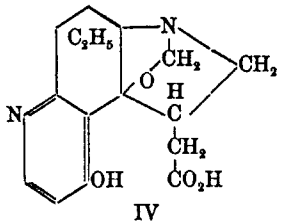
eines solchen Rings (II) würde nach Wegoxydation des Benzolkerns nur eine Base $C_{16}H_{22}ON_2$ mit 2 Doppelbindungen entstehen lassen können. Es erscheint deshalb vorerst zweckmäßiger, im Dihydro-desoxyvomicin und seinen Derivaten eine gegen Hydrierung passive Doppelbindung anzunehmen, vielleicht gemäß Formel III. Der Übergang von III in I durch Oxydation erscheint verständlich.

Wenn man das Chlorhydrat der Base $C_{16}H_{22}ON_2$ mit Palladiumschwarz auf 220° erhitzt, erhält man in geringer Menge das Salz einer Base $C_{15}H_{20}N_2$. Während sich in der Base C_{16} — ebenso wie im Vomicin — eine Methylimidgruppe bestimmen läßt, fällt deren Bestimmung bei der Base C_{15} negativ aus. Das abgespaltene C-Atom war also am Stickstoff gebunden, und es paßt gut in unsere Vorstellung, daß bei dieser Reaktion die N-Methylenoxido-Brücke, wohl unter Entstehung einer Doppelbindung, sich abgespalten hat.

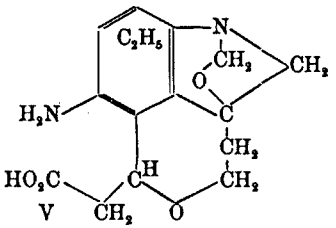
Größer sind die Schwierigkeiteu, die sich der Deutung des Oxydationsprodukts von *Dihydrovomicidin* $C_{22}H_{28}O_3N_2$ entgegenstellen. Die Molekel ist auch hier auf 16 C-Atome abgebaut und die Analogie zu den anderen Vomicidinen würde eine zweisäurige Base $C_{16}H_{20}O_2N_2$ erwarten lassen, die mit entsprechender Abänderung dem Typ I entspräche. Die Base enthält aber 2 Sauerstoffatome mehr. Wir haben sie jetzt aus dem Chlorhydrat in freier Form isoliert und konnten feststelllen, daß die beiden überzähligen Sauerstoffatome einer *Carboxyl*gruppe angehören. Denn mit Methanol–Salzsäure konnte ein schön krystallisierter Ester gewonnen werden. Es ist nicht sehr wahrscheinlich, daß bei der Chromsäureoxydation einer der beiden, im Dihydro-vomicidin vorhandenen Oxidoringe zu einer Carboxylgruppe aufgespalten wird. Da der Verlust von 8 Wasserstoffatomen bei der Oxydation die Entstehung eines aromatischen Ringes unbedingt verlangt, käme allenfalls eine Formulierung wie IV für die zweisäurige Base $C_{16}H_{20}O_4N_2$ in Frage.

Nicht viel plausibler ist eine andere Auslegung, nach der sich für das Oxydationsprodukt von Dihydrovomicidin die Formel V ergibt. Dabei wäre anzunehmen, daß die Lactam-

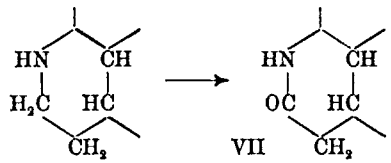
gruppe durch Oxydation zurückgebildet wird (VI→VII), eine in der Strychnos-Gruppe mehrfach beobachtete Reaktion. Man weiß ferner, vor allem aus dem Verhalten der bei der Oxydation von Strychnin entstehenden Säuren[1]), daß die Öffnung der Laktambindung ohne erkennbare Regel spontan erfolgen kann.



IV



V



VI VII

Im Dihydrovomicidin sind ebenso wie im Dihydrovomicin die beiden Oxidoringe vorhanden. Für Dihydrodesoxyvomicin und damit auch für das zugehörige Vomicidin wird in der folgenden Mitteilung (XXV) bewiesen, daß der Oxidoring a geöffnet, b aber noch erhalten ist. Wenn unsere Annahme zutrifft, daß in den zweisäurigen Basen, die durch Oxydation dieser beiden Vomicidine entstanden sind, der Piperidinring dehydriert ist (Formel I und IV), so lassen sich daraus wichtige Folgerungen für die Haftstelle des Sauerstoffs der Oxymethylenbrücke ziehen. Es werden nämlich alle C-Atome des heterocyclischen Rings als Haftstellen ausgeschlossen, womit unsere Auffassung, daß jener Sauerstoff an C_7 gebunden sei (IV), eine wesentliche Stütze erhält. In der Formel V wäre zugunsten der Aromatisierung eine Umlagerung vor sich gegangen.

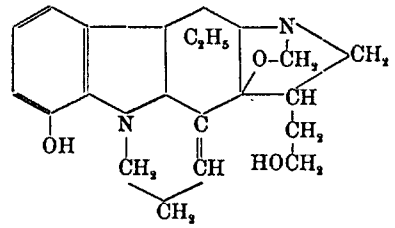
Ein weiteres Beispiel in der Gruppe der hier behandelten Reaktionen bildet das Vomicidin, das sich von

[1]) Vgl. z. B. H. Leuchs u. F. Kröhnke, B. **63**, 1045 (1930).

einer mit Dihydro-vomicin isomeren Base $C_{22}H_{26}O_4N_2$ ableitet. Diese Base, die in der folgenden Mitteilung beschrieben wird, ist mit Dihydro-desoxyvomicin nahe verwandt und wird erhalten, wenn man in der aus Dihydrovomicin mit Jodwasserstoff entstehenden Jodbase das Jod, oder in der entsprechenden Brombase das Brom, durch OH ersetzt (VIII).

Bei der elektrolytischen Reduktion dieses *Oxy-[dihydrodesoxyvomicins]*, das der Einfachheit wegen als *Iso-dihydrovomicin* bezeichnet wird, wird nicht nur der Sauerstoff im Laktamring durch 2 H ersetzt, sondern gleichzeitig ein weiteres Sauerstoffatom herausgenommen; es entsteht ein Vomicidin $C_{22}H_{28}O_2N_2$. Wir können nichts darüber aussagen, welches von den beiden Sauerstoffatomen der Formel VIII — das Phenol-hydroxyl kann wegen der Alkalilöslichkeit des Vomicidins außerhalb der Erörterung bleiben — von dieser Reaktion betroffen wird.

VIII



Die Oxydation dieser Base mit Chromsäure führt in sehr mäßiger Ausbeute zu einer zweisäurigen Base $C_{16}H_{20}O_3N_2$, ganz im Einklang mit den analogen Ergebnissen bei Desoxyvomicidin, Dihydro-vomicidin und Dihydro-desoxyvomicidin. Die Base enthält der Zusammensetzung und ihren Eigenschaften nach eine Carboxylgruppe, und wir glauben auf dem richtigen Weg zu sein, wenn wir annehmen, daß auch hier der Benzolkern, lediglich unter Hinterlassung von 2 H-Atomen total abgespalten und der heterocyclische Ring a dehydriert worden ist. Mehr können wir über dieses sehr schwer zugängliche Oxydationsprodukt nicht aussagen.

Versuche.

Elektrolytische Reduktion von Dihydro-desoxyvomicin.

2 g Dihydro-desoxyvomicin[1]) werden heiß in 100 ccm 60-proc. Schwefelsäure gelöst und während 24 Stunden bei 7 Amp. zwischen Bleielektroden reduziert. Die schwach gelbe Lösung gibt dann mit NaOH keine Fällung mehr. Die Temperatur der Lösung beträgt etwa 50°. Nach beendeter Reduktion wird die schwefelsaure Lösung auf 0° gekühlt und unter Einwerfen von Eisstückchen mit konz. Ammoniak neutralisiert. Die Temperatur darf dabei 5° nicht überschreiten. Sobald die Lösung alkalisch geworden ist, scheidet sich die Vomicidinbase in gelben Flocken ab. Die Lösung mitsamt dem Niederschlag wird sofort mit peroxydfreiem Äther wiederholt ausgeschüttelt. Die vereinigten schwach rosa gefärbten Ätherlösungen werden mit Kaliumcarbonat getrocknet und dann auf ein kleines Volumen eingeengt. Es beginnt sich dabei das Dihydro-desoxyvomicidin in Form feiner, farbloser Nadeln abzuscheiden. Sie werden schnell abgesaugt und im Exsiccator unter Stickstoff getrocknet. Ausbeute 1,2 g. Die oberflächlich rosa gefärbten Krystalle zersetzen sich bei 264°. Braunfärbung ab 240°.

Die krystallisierte Phenolbase ist in Äther und Wasser schwer löslich, in Alkohol und Aceton leicht. Versuche, die Base umzukrystallisieren, waren erfolglos, da die Lösungen, vor allem die in Alkohol, sich in kürzester Zeit grünschwarz färben. Die Base reduziert Silberlösung, löst sich klar in Natronlauge und gibt die für die Vomicidine charakteristische violette Farbreaktion mit Chromsäure.

Analysiert wurde das aus Äther erhaltene Produkt:

4,174 mg Subst.: 11,495 mg CO_2, 2,95 mg H_2O. — 3,849 mg Subst.: 0,284 ccm N_2 (20°, 714 mm).

$C_{22}H_{28}O_2N_2$ (352)	Ber.	C 75,00	H 7,95	N 7,95
	Gef.	„ 75,11	„ 7,90	„ 8,08.

[1]) Eine bequeme Darstellung der Base wird in der XXV. Mitteilung beschrieben.

Jodmethylat. Die nach der gegebenen Vorschrift erhaltene und auf 100 ccm eingeengte Ätherlösung der Base wird mit 5 ccm Jodmethyl versetzt und 24 Stunden im Eisschrank belassen. Es hat sich dann das Jodmethylat in reichlicher Menge abgeschieden; es wird aus absolutem Äthanol umkrystallisiert. Lange farblose Nadeln vom Schmelzp. 204° (Zers.).

Das Jodmethylat ist sehr hygroskopisch. 3 Mol Krystallwasser lassen sich bei 50° i. V. entfernen.

4,890 mg Subst. verloren bei 50° i. V. 0,515 mg = 10,5 Proc.

Ber. für $3H_2O$ = 9,85 Proc.

4,375 mg Subst. (bei 50° i. V. getr.): 8,960 mg CO_2, 2,52 mg H_2O. — 3,689 mg Subst.: 0,194 ccm N_2 (24°, 724 mm).

$C_{22}H_{28}O_2N_2.CH_3J$ (494)	Ber.	C 55,83	H 6,27	N 5,68
	Gef.	„ 55,86	„ 6,44	„ 5,74.

Oxydation von Dihydro-desoxyvomicidin.

Zur Oxydation wurde das Dihydro-desoxyvomicidin nicht isoliert, sondern es wurde die Lösung von der Reduktion des Dihydro-desoxyvomicins direkt verwendet.

6,45 g dieser Base werden in 330 ccm 60-proc. Schwefelsäure in der beschriebenen Weise elektrolysiert, bis eine Probe sich in Natronlauge klar löst. Nach Verdünnen mit 160 ccm Wasser wird die eisgekühlte Lösung mit einer Lösung von 19,2 g CrO_3 (30 Äquivalente Sauerstoff) in 150 ccm Wasser oxydiert. Nach einer vorübergehenden intensiven Violettfärbung fällt das braungelbe Chromat aus, das dann weiter unter Kohlensäureentwicklung zerfällt. Nach 5 Stunden wird die Oxydation bei 60 bis 70° weitergeführt. Nach 2 bis 3 Tagen ist die gesamte Chromsäure verbraucht. Nach Verdünnen mit 300 ccm Wasser fällt man die Schwefelsäure gemeinsam mit Chromhydroxyd durch eine heiße wäßrige Bariumhydroxydlösung. Zur Entfernung des überschüssigen Bariums leitet man über Nacht Kohlensäure ein. Die hellgrüne Fällung wird dann abgeschleudert, zweimal mit kaltem Wasser gründlich durchgewaschen und wieder zentrifugiert. Die vereinigten goldgelben Lösungen werden i. V. bei 60° (Bad) zur Trockne gebracht. Der Rückstand wird mit absolutem Äthanol ausgekocht. Nach Zusatz von etwas konz. Salzsäure wird die Lösung zur Trockne eingedampft. Der trockne Rückstand wird mit wenig absolutem Äthanol angerieben, wobei er meist krystallisiert, andernfalls muß man eine Reinigung über das Quecksilbersalz anschließen. Die Ausbeuten an rohem Di-chlorhydrat bewegen sich zwischen 1,0 und 1,6 g.

Zur Reinigung wird das Chlorhydrat in wenig Wasser unter Zusatz von Äthanol gelöst und in der Hitze mit Aceton als schöne Prismen gefällt. Schmelzp. 255° (Zers.).

3,534 mg Subst. verloren bei 50° i. V. 0,204 H_2O.

Für $1\,H_2O$ Ber. 5,16 Gef. 5,78.

3,851 mg getr. Subst.: 8,228 mg CO_2, 2,543 mg H_2O. — 3,330 mg Subst.: 0,245 ccm N_2 (22°, 722 mm). — 4,660 mg Subst.: 3,999 mg AgCl.

$C_{16}H_{22}ON_2\,2HCl$ (331)	Ber.	C 58,01	H 7,24	N 8,45	Cl 21,41
	Gef.	„ 58,27	„ 7,33	„ 8,09	„ 21,22.

Nicht bei allen Versuchen wurde das hier beschriebene Salz erhalten. Unter gleichen Arbeitsbedingungen wurde einige Male ein Dichlorhydrat von höherem Schmelzp. (282°), aber gleicher Zusammensetzung isoliert. Es unterschied sich von dem in der Regel gewonnenen Oxydationsprodukt auch dadurch, daß es frei von Krystallwasser krystallisierte.

4,086 mg Subst. (bei 50° i. V. keine Abnahme): 8,646 mg CO_2, 2,715 mg H_2O. — 3,728 mg Subst.: 0,289 ccm N_2 (23°, 722 mm). — 4,437 mg Subst.: 0,3828 mg AgCl.

$C_{16}H_{22}ON_2.2HCl$ (331)	Ber.	C 58,01	H 7,24	N 8,45	Cl 21,41
	Gef.	„ 57,71	„ 7,43	„ 8,49	„ 21,34.

Freie Base. 500 mg Di-chlorhydrat vom Zersetzungspunkt 255° werden in wenig Wasser gelöst, mit 3 ccm $^n/_1$-Natronlauge alkalisch gemacht und i. V. zur Trockne gedampft. Der Rückstand wird mit Äther ausgezogen. Nach dem Verdampfen des Äthers hinterbleibt ein hellgelbes Öl, das beim Erkalten krystallisiert. Durch Sublimation im Hochvakuum bei 100—125° (Bad) erhält man die Base in schönen langen Nadeln vom Schmelzp. 88°. Die Base löst sich leicht in Alkohol und Aceton, schwer in Äther und Petroläther. Sie reagiert schwach phenolphtalein-alkalisch.

4,958 mg Subst. (bei 20° i. Hochv. getr., Abn. 7,25%): 13,543 mg CO_2, 3,765 mg H_2O. — 3,656 mg Subst.: 0,358 ccm N_2 (20°, 725 mm). 4,950 mg Subst.: 4,798 mg AgJ (Methylimidbestimmung).

$C_{16}H_{22}ON_2$ (258)	Ber.	C 74,42	H 8,52	N 10,86	NCH_3 11,24
	Gef.	„ 74,50	„ 8,50	„ 10,88	„ 11,97.

Spaltung des Chlorhydrats mit Palladium. Base $C_{15}H_{20}N_2$.

650 mg $C_{16}H_{22}ON_2.2HCl$ werden mit 600 mg Palladium gemischt im Verlauf von $^1/_2$ Stunde auf 220° erhitzt. Nach

1 Stunde bildet sich am oberen Rand des Kölbchens ein weißer Belag. Die Temperatur wird noch 4 Stunden auf 210—220° gehalten. Anschließend wird im Hochvakuum auf 180—250° erhitzt. Es sublimiert in schwach gelben Krystallen ein Produkt, das sich durch nochmalige Sublimation nicht farblos erhalten läßt. Aus der intensiv blau fluorescierenden alkoholischen Lösung krystallisiert jedoch mit Aceton dieses Chlorhydrat in schönen farblosen Nadeln. Zersetzungsp. 300°. Das Salz reagiert nicht kongosauer. Die Ausbeute ist sehr mäßig.

3,924 mg Subst. (bei 50° i. V. getr., Abn. 4,35 Proc.): 8,573 mg CO_2, 2,664 mg H_2O, 0,020 mg Rückstand. — 3,548 mg Subst.: 0,292 ccm N_2 (23°, 709 mm); 3,638 mg Subst.: 3,400 mg AgCl.

$C_{15}H_{20}N_2.2HCl$ (301)	Ber.	C 59,80	H 7,30	N 9,30	Cl 23,60
	Gef.	„ 59,60	„ 7,60	„ 8,90	„ 23,25.

Die *Methylimid-Bestimmung* ergab, im Gegensatz zu Base $C_{15}H_{22}ON_2$ ein *negatives* Resultat.

Oxydation von Dihydro-vomicidin mit Chromsäure[1]).

37 g Dihydrovomicin werden in 240 ccm 60 Proc. Schwefelsäure heiß gelöst und während 24 Stunden zwischen Bleielektroden reduziert. Die Temperatur der Lösung beträgt etwa 60°. Gegen Ende der Reduktion ist das entstehende Dihydrovomicidin weitgehend als saures Sulfat auskrystallisiert. Nach beendeter Reduktion entsteht mit Natronlauge keine Fällung mehr. Das ausgeschiedene Sulfat wird mit 640 ccm Wasser in Lösung gebracht. Nach Zufügen von weiteren 510 ccm 60-proc. Schwefelsäure wird unter Eis-Kochsalz-Kühlung mit einer Lösung von 100 g Chromsäure in 150 ccm Wasser langsam oxydiert. Die Temperatur bleibt dabei immer bei 0°. Nach 6 stündigem Stehen in Eis läßt man die Reaktion bei Zimmertemperatur zu Ende gehen. Dauer 4 Tage. Es werden dann 56 g KOH in 50 ccm Wasser gelöst zugesetzt. Nach 48 Stunden Stehen im Eisschrank wird der auskrystallisierte Chromalaun abgesaugt und die Lösung nunmehr mit Baryt schwefelsäurefrei gemacht. Der Niederschlag von Bariumsulfat und Chromhydroxyd wird mehrmals mit heißem Wasser ausgekocht, die vereinigten braun gefärbten Lösungen werden i. V. bei 50° zur Trockne gebracht. Der dunkelbraune Rückstand wird in Methanol

[1]) Vgl. A. 507, 74 (1933). Vgl. auch H. Beyer, Dissertation Universität München 1935, S. 21.

gelöst und nach Zufügen des gleichen Volumens Wasser mit alkoholischer Quecksilberchloridlösung versetzt. Das in reichlicher Menge ausfallende Quecksilbersalz wird abgesaugt und mit Wasser gut ausgewaschen. Es wird dann mit warmer 2n-Salzsäure in Lösung gebracht. Dabei scheiden sich dunkelbraune Schmieren ab, die abfiltriert werden. In die dunkelbraune Lösung wird bis zur Sättigung Schwefelwasserstoff eingeleitet. Die nach dem Absaugen des Quecksilbersulfids nunmehr viel hellere Lösung wird i. V. bei niederer Temperatur zur Trockne gebracht. Gewicht an trocknem Rückstand 7,1 g.

Dieser krystallisiert bisweilen beim Anreiben mit absolutem Äthanol und es werden 0,75 g des Oxydationsproduktes als Rohprodukt erhalten.

Andernfalls wird das Rohprodukt in Wasser gelöst und mit Reineckes Salz versetzt. Die Fällung wird getrocknet und in Aceton gelöst. Nach Passieren einer Al_2O_3-Säule wird das Salz mit Salzsäure und Äther zerlegt, wobei die salzsaure Lösung solange mit Äther ausgeschüttelt wird, bis sich dieser nicht mehr färbt. Die hellgelbe salzsaure Lösung hinterläßt beim Eindampfen zur Trockne einen hellgelben Rückstand, der beim Anreiben mit absolutem Äthanol krystallisiert. Ausbeute an Rohprodukt wechselnd, nicht höher als 0,8 g. Zur Reinigung wird das Chlorhydrat in Wasser gelöst und nach Zugabe einiger Tropfen Äthanol vorsichtig mit Aceton gefällt. Man erhält so das Chlorhydrat in langen Nadeln bzw. Prismen. Zersetzungsp. $> 300°$. Zur Analyse wurde nochmals aus Wasser–Aceton umkrystallisiert. Das Chlorhydrat reagiert schwach kongosauer.

4,156 mg Subst. (bei 50° i. V. getr., Abn. 0,36 Proc.): 7,750 mg CO_2, 2,15 mg H_2O. — 3,807 mg Subst.: 0,242 ccm N_2 (23°, 719 mm). — 3,515 mg Subst.: 2,74 mg AgCl.

$C_{16}H_{20}O_4N_2.HCl$ (377)	Ber.	C 50,93	H 5,83	N 7,42	Cl 18,81
	Gef.	„ 50,86	„ 5,79	„ 6,93	„ 19,29.

Die freie Base. 250 mg des Chlorhydrates werden in Wasser–Methanol gelöst und dann mit Thalliumäthylat versetzt, bis die Lösung phenolphtalein-alkalisch reagiert. Nach Abfiltrieren des Chlorids wird das überschüssige Thallium mit Schwefelwasserstoff gefällt. Die wäßrig-alkoholische Lösung wird dann stark eingeengt. Dabei krystallisiert die Base in schönen Prismen aus. Zur Reinigung wird sie in heißem Wasser gelöst und durch Zugabe von Aceton zur Krystallisation gebracht. Nach 2maligem Umkrystallisieren ist die Substanz rein. Zersetzungsp. 264°. Braunfärbung ab 220°. Die wäßrige Lösung reagiert stark alkalisch.

Die Substanz krystallisiert mit 3 Mol Wasser. Wasserfrei ist sie sehr hygroskopisch.

3,507 mg Subst. verloren bei 20° i. Hochv. 0,534 mg H_2O.
Für $3H_2O$ Ber. 15,05 Gef. 15,20

4,754 mg Subst.: 9,265 mg CO_2, 3,05 mg H_2O. — 3,996 mg Subst.: 0,281 ccm N_2 (20°, 721 mm).

$C_{16}H_{20}O_4N_2.3H_2O$ (358) Ber. C 53,63 H 7,26 N 7,82
Gef. „ 53,15 „ 7,18 „ 7,77.

3,747 mg Subst. (getr.): 8,700 mg CO_2, 2,20 mg H_2O. — 3,861 mg Subst.: 0,326 ccm N_2 (21°, 721 mm).

$C_{16}H_{20}O_4N_2$ (304) Ber. C 63,16 H 6,58 N 9,21
Gef. „ 63,32 „ 6,57 „ 9,30.

Methylester. 100 mg Dichlorhydrat werden in 15 ccm absolutem Methanol suspendiert und gasförmiger Chlorwasserstoff eingeleitet. Das Chlorhydrat geht in Lösung. Nach 12 Stunden haben sich aus der inzwischen gelb gewordenen Lösung in reichlicher Menge farblose feine Nadeln abgeschieden. Nach 24 Stunden wird abgesaugt und mit absolutem Äthanol nachgewaschen. Das Ester-chlorhydrat reagiert kongosauer. Zur Analyse wurde zweimal aus Wasser–Aceton umkrystallisiert. Zersetzungsp. 286°.

4,472 mg Subst. (bei 50° i. V. getr., Abn. 0,33 Proc.): 8,525 mg CO_2, 2,47 mg H_2O. — 3,426 mg Subst.: 0,214 ccm N_2 (18°, 718 mm). — 4,167 mg Subst.: 2,19 ccm $Na_2S_2O_3$ (n = 0,02891).

$C_{16}H_{19}O_3N_2$–OCH_3.2HCl (391)
Ber. C 52,17 H 6,13 N 7,16 OCH_3 7,92
Gef. „ 51,99 „ 6,18 „ 6,92 „ 7,85.

Iso-dihydrodesoxyvomicidin.

4,2 g Iso-dihydrovomicin[1]) werden in 220 ccm 60-proc. Schwefelsäure gelöst und bei 7,5 Amp. zwischen Bleielektroden 24 Stunden reduziert. Mit Natronlauge tritt dann keine Fällung mehr auf. Die Lösung wird unter Eiskühlung mit Ammoniak alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die vereinigten Ätherlösungen, die peroxydfrei sein müssen,

[1]) Darstellung vgl. XXV. Mitteilung.

werden mit Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Es hinterbleibt ein gelb-rotes amorphes Pulver, das sich nicht umkrystallisieren ließ. Man löst das Pulver in absolutem Äthanol und setzt dann solange ätherische Salzsäure zu, bis eben nichts ausfällt. Läßt man die Lösung einige Zeit unter Luftabschluß stehen, dann krystallisiert das Chlorhydrat in zu Büscheln vereinigten Nadeln aus. Umkrystallisieren aus Alkohol mit ätherischer Salzsäure. Das Chlorhydrat färbt sich oberflächlich blau-grün. Zersetzungspunkt unscharf bei 215°. Das Salz ist hygroskopisch.

3,222 mg Subst. (bei 50° i. V. getr., Abn. 8,3 Proc.): 7,319 mg CO_2, 2,106 mg H_2O. — 3,036 mg Subst.: 0,178 ccm N_2 (23°, 714 mm).

$C_{22}H_{28}O_2N_2.2HCl$ (425)	Ber.	C 62,12	H 7,06	N 6,55
	Gef.	„ 61,95	„ 7,31	„ 6,35.

Oxydation von Iso-dihydrodesoxyvomicidin.

4,5 g Iso-dihydrovomicin werden in 238 ccm 60-proc. Schwefelsäure heiß gelöst und dann zwischen Bleielektroden 24 Stunden bei 7,5 Amp. reduziert. Das Ende der Reduktion erkennt man daran, daß eine Probe mit Natronlauge keine Fällung mehr gibt. Die mit 106 ccm Wasser verdünnte Lösung wird dann unter Eiskühlung mit einer Lösung von 15,3 g Chromsäure (30 Äquivalente Sauerstoff) in 106 ccm Wasser oxydiert. Nach einer anfänglich auftretenden intensiven Violettfärbung fällt das braun-gelbe Chromat aus, das bald unter Kohlensäureentwicklung in Lösung geht. Nach 4-stündigem Stehen läßt man die Oxydation bei 60—70° zu Ende gehen. Nach 2 Tagen ist die Lösung rein grün. Die gesamte Chromsäure ist verbraucht. Die Lösung wird mit 200 ccm Wasser verdünnt und die Schwefelsäure und das Chrom mit 580 g Bariumhydroxyd gefällt. Zur Entfernung des überschüssigen Bariums wird bis zur Sättigung CO_2 eingeleitet. Der abzentrifugierte Niederschlag von Bariumsulfat und Chromhydroxyd wird 2-mal mit 2 Liter kaltem Wasser durchgearbeitet und wieder abgeschleudert. Die vereinigten hellgelben Lösungen werden i. V. (60°) zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit absolutem Äthanol ausgezogen. Die goldgelbe alkoholische Lösung wird auf etwa 70 ccm eingeengt. Nach Zugabe von ätherischer Salzsäure bis zur deutlich kongosauren Reaktion krystallisieren über Nacht im Eisschrank 0,90 g Oxydationsprodukt als Dichlorhydrat aus.

Zur Reinigung löst man das Chlorhydrat in sehr wenig Wasser unter Zusatz von etwas 96-proc. Äthanol und fällt in der Hitze das Chlorhydrat mit Aceton in schönen langen Prismen vom Zersetzungs-

punkt 295°. Das Chlorhydrat reagiert schwach kongosauer. Zur Analyse wurde 2-mal aus Wasser-Alkohol-Aceton umkrystallisiert.

4,057, 3,702 mg Subst. (bei 50° i. V. getr., Abn. 0,57 Proc.): 7,852, 7,180 mg CO_2, 2,262, 2,085 mg H_2O. — 3,163 mg Subst.: 0,225 ccm N_2 (23°, 717). — 3,633 mg Subst.: 2,943 mg AgCl.

$C_{16}H_{20}O_3N_2 . 2HCl$ (361)

Ber.	C 53,18	H 6,09	N 7,75	Cl 19,7
Gef.	„ 52,78, 52,89	„ 6,24, 6,30	„ 7,74, 7,68,	„ 20,04.

Bei der katalytischen Hydrierung in wäßrig-alkoholischer Lösung mit 0,1 g PtO_2 nahmen 0,15 g Chlorhydrat etwa 2 Mol Wasserstoff auf. Aus der Lösung konnte nur in ganz geringer Menge ein über 306° schmelzendes Chlorhydrat erhalten werden.

(Abgeschlossen am 16. Juli 1940.)

[Mitteilungen aus dem Chemischen Laboratorium der Bayer. Akad. der Wissenschaften zu München.]

Über das Verhalten der Strychnos-Alkaloide gegen Bromwasserstoff.

Über Strychnos-Alkaloide, XXV;

von *Heinrich Wieland* und *René Gottfried Jennen.**)

(Eingelaufen am 17. Juni 1940.)

Den Anlaß zu einer allgemeinen Prüfung der Reaktionsweise der Strychnos–Alkaloide mit Bromwasserstoff bildeten die am Vomicin und Dihydrovomicin mit Jodwasserstoff gemachten Beobachtungen[1]). Aus Vomicin entsteht dabei unter Wegnahme von einem Atom Sauerstoff *Desoxyvomicin*, während Dihydrovomicin $C_{22}H_{26}O_4N_2$ eine Jodbase $C_{22}H_{25}O_3N_2J$ liefert, in der das Jod durch Wasserstoff ersetzt werden kann. Man gelangt so zum *Dihydro-desoxyvomicin* $C_{22}H_{26}O_3N_2$.

Es besteht kaum mehr ein Zweifel darüber, daß der abgegebene Sauerstoff aus einem Ring stammt, aber es ist unwahrscheinlich, daß es in beiden Fällen ein und derselbe Ring ist. Denn zwischen Desoxyvomicin und Dihydro-desoxyvomicin bestehen größere Unterschiede, als wie sie der verschiedene Hydrierungsgrad erwarten ließe. So läßt sich Desoxyvomicin *nicht* zu Dihydro-desoxyvomicin hydrieren. Die katalytische Hydrierung führt vielmehr zu mehreren höher hydrierten Basen; Dihydro-desoxyvomicin nimmt aber unter keinen Bedingungen, wie zahlreiche neuere Versuche lehrten, katalytisch erregten Wasserstoff auf.

Da beim Vomicin die Wirkung des Jodwasserstoffs eine hydrierende, beim Dihydro-vomicin nur eine spaltende ist, wurde das Verhalten der beiden Basen gegen *Bromwasserstoff* untersucht. Am geeignetsten war die Verwendung

*) Dissertation Universität München 1939.

[1]) A. 469, 196 (1929).

eines Gemisches von rauchender wäßriger Säure mit Eisessig.

Dihydrovomicin konnte so leicht aufgespalten werden zu einer bromhaltigen Base $C_{22}H_{25}O_3N_2Br$, die der jodhaltigen Base entspricht und die wie diese glatt in Dihydrodesoxyvomicin übergeführt werden kann.

Die Reaktion bildet ein bequemes Verfahren zur Darstellung dieser Verbindung. Vomicin selbst wird durch Bromwasserstoffsäure zu einer isomeren Base umgelagert, die wir als *Isovomicin* bezeichnen.

Die Reaktion von *Strychnin* und *Dihydro-strychnin* mit Bromwasserstoff verläuft ganz gleichartig wie bei Vomicin und seiner Dihydro-Verbindung. Aus Strychnin erhält man das schon früher von anderen Autoren[1]) auf anderem Weg gewonnene *Isostrychnin*, während Dihydrostrychnin unter Verlust von *einem* Sauerstoffatom in ein *Brom-dihydro-desoxystrychnin* übergeht, in dem sich das Brom durch Wasserstoff ersetzen läßt. Auch hier ist die Dihydro-desoxy-Base, die so entsteht, der katalytischen Hydrierung in keiner Weise zugänglich. *Strychnidin* bleibt unter den von uns angewandten Bedingungen der HBr-Einwirkung vollkommen unverändert[2]). Beim *Brucin* und *Dihydro-brucin* ist die Reaktion mit der Entmethylierung der beiden OCH_3-Gruppen verbunden. Es entstehen 2-wertige Phenole, mit denen weniger handlich umzugehen ist. Aber auch hier ist aus Dihydrobrucin die erwartete Brom-dihydro-desoxy-Base und aus ihr das *entmethylierte Dihydro-desoxybrucin* (als Bromhydrat) erhalten worden.

Die Übereinstimmung in der Reaktionsweise zwischen Dihydrostrychnin, Dihydrobrucin und Dihydrovomicin ist so deutlich, daß man berechtigt ist, die Wegnahme des Sauerstoffs bei der Reaktion mit Bromwasserstoff an die gleiche Stelle zu verlegen, nämlich in den Oxido-Ring, der in den

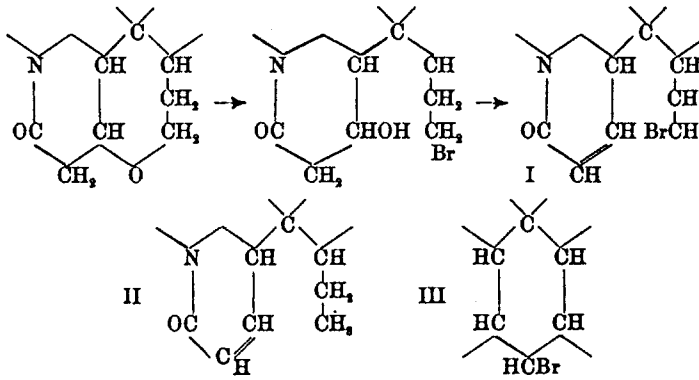
---

[1]) Pictet u. Bacovescu, B. 38, 2787 (1905); Leuchs u. Nitschke, B. 55, 3171 (1922).

[2]) Auch durch Jodwasserstoff und Phosphor wird der Ätherring von Strychnidin nicht aufgesprengt (W. H. Perkin u. R. Robinson, Chem. Soc. 1929, 964).

beiden Hauptalkaloiden mit großer Wahrscheinlichkeit vorhanden ist. Da im Vomicin mit 2 Oxido-Ringen gerechnet werden muß, wird der beiden Alkaloidgruppen gemeinsame Ring als Oxido-Ring a bezeichnet.

Wenn man sich der bisherigen Auffassung über dessen Natur anschließt, so bewirkt die Bromwasserstoffsäure eine in der üblichen Weise vor sich gehende Aufspaltung, der eine Abspaltung vom Wasser folgt (I). Der Angriff von HBr kann an sich auf dieser oder jener Seite der O-Brücke stattfinden.



Die Dihydro-desoxy-Base *beider* Gruppen, die in Schema II formuliert ist, sollte ihrer Entstehung nach ungesättigt sein. Da sie der katalytischen Hydrierung, ebenfalls in beiden Gruppen, widersteht, ist die Doppelbindung an eine Stelle zu verlegen, die dieses Verhalten einigermaßen erklärlich macht. Ob die α,β-Stellung zur CO-Gruppe, die bei dem angenommenen Reaktionsverlauf zu erwarten wäre, dies leistet, ist unsicher.

Der Annahme einer Doppelbindung in den Dihydro-desoxybasen könnte man dadurch entgehen, daß man die 6 C-Atome des geöffneten Oxido-Rings sich zum Cyclohexan- oder Cyclopentan-Ring schließen läßt, wie dies für den Fünfring von Perkin u. Robinson[1]) beim Isostrychnin diskutiert wurde, und wie dies durch die Teilformel III angedeutet wird.

[1]) Chem. Soc. 1927 (2391); vgl. auch Leuchs u. Beyer, B. 66, 259 (1933).

Aus Gründen, die in der vorhergehenden Mitteilung zur Sprache kamen[1]), erscheint uns die Annahme einer gegen Hydrierung passiven Doppelbindung wahrscheinlicher.

Dihydro-desoxyvomicin addiert Methyljodid sofort, wie dies auch für Dihydrovomicin gilt. Man erkennt die Basizitätssteigerung von Stickstoff b durch Aufhebung der benachbarten Doppelbindung. Gegenüber Natriumamalgam in schwach essigsaurer Lösung verhält sich das quartäre Salz genau so wie das entsprechende Salz aus Dihydro-vomicin[2]). Wie dort wird eine Methylgruppe als Methan weghydriert und die tertiäre Base zurückgebildet.

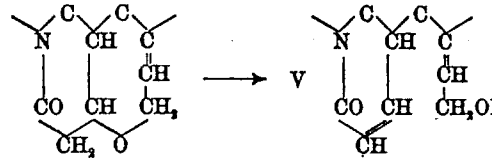
In der bromierten Base $C_{22}H_{25}O_3N_2Br$ aus Dihydrovomicin kann man das Brom nicht nur durch Wasserstoff, sondern auch durch OH ersetzen. Man erhält eine mit Dihydrovomicin isomere Verbindung, die man gemäß Formel I (OH statt Br) aufzufassen hat. Mit HBr wird daraus die Brombase leicht zurückgebildet. Der Carbinolbase haben wir der Einfachheit wegen die Bezeichnung *Iso-dihydrovomicin* gegeben. Das ihr zugehörende Vomicidin und dessen Oxydationsprodukt mit Chromsäure sind bereits in der vorangehenden Mitteilung[3]) beschrieben.

Bei der Einwirkung von Bromwasserstoff geht *Vomicin* unter den geschilderten Bedingungen in das schon erwähnte Isovomicin über, ebenso wie Strychnin in Isostrychnin. Die zuletzt genannte Base enthält nach Robinson eine acetylierbare OH-Gruppe, und dasselbe gilt für Isovomicin. Die OH-Gruppe kann beim Strychnin nur aus dem Oxido-Ring hervorgegangen sein. Man darf bei der Analogie der Vorgänge wohl annehmen, daß dies auch beim Vomicin der Fall ist. Zwischen Vomicin und Isovomicin, wie auch zwischen Strychnin und Isostrychnin besteht dann etwa die durch den Übergang von IV in V wiedergegebene Beziehung.

Über Isovomicin wird in einer bald folgenden Mitteilung berichtet werden.

---

[1]) A. **545**, 86 (1940).
[2]) A. **545**, 87 (1940).
[3]) A. **545**, 90 (1940).



O. Müller hat auch das Verhalten von quartärem Methyl-vomiciniumsalz und von dessen Dihydroderivat[1]) gegenüber Bromwasserstoff untersucht. Aus dem Bromid der quartären Dihydrobase $[C_{23}H_{29}O_4N_2]Br$ wurde erwartungsgemäß das Salz einer bromhaltigen Desoxybase $[C_{23}H_{28}O_3N_2Br]Br$, und zwar in theoretischer Ausbeute erhalten. Die Entbromung mit Zink und Eisessig lieferte das Bromid von N-Methyl-dihydro-desoxyvomicin, das zum Vergleich aus dem Jodmethylat von Dihydro-desoxyvomicin mit Silberbromid dargestellt wurde.

Ebenso wurde Methyl-vomiciniumbromid durch Bromwasserstoffsäure zu 50 Proc. d. Th. in das Salz der entsprechenden quartären Brombase $[C_{23}H_{28}O_3N_2Br]^+$ umgewandelt, während aus Vomicin und Strychnin die isomeren Alkaloide isoliert werden. Da aber hierbei nur mäßige Ausbeuten zu erhalten sind, ist es wohl möglich, daß unter den nicht definierten Reaktionsprodukten auch die analogen bromhaltigen Basen sich befinden. Man kann deshalb nicht sagen, daß die Reaktion mit Bromwasserstoff beim Vomicin und seinem quartären Salz grundsätzlich verschiedenartig verlaufe.

Wenn man das Brom durch Wasserstoff ersetzt, erhält man das Salz einer Base $[C_{23}H_{27}O_3N_2]^+$, das mit *Desoxy-vomicin-brommethylat* nicht identisch, sondern isomer ist.

Versuche.

Spaltung von Dihydrovomicin mit Bromwasserstoffsäure.

Brom-dihydrodesoxyvomicin.

24 g Dihydrovomicin werden in 144 ccm Eisessig gelöst und mit 12 g rotem Phosphor und 60 ccm rauchender

[1]) A. **545**, 59 (1940).

Bromwasserstoffsäure (d = 1,78) 5—6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die noch heiße Lösung wird dann in 900 ccm siedendheißes Wasser eingegossen, kurz aufgekocht und vom Phosphor abfiltriert. Der Rückstand wird mit 100 ccm heißem Wasser nachgewaschen. Aus der hellgelben Lösung scheidet sich bereits in der Hitze das schwer lösliche Bromhydrat in Form schöner Nadeln ab. Zur Vervollständigung der Krystallisation läßt man noch 12 Stunden im Eisschrank stehen, saugt dann ab und wäscht mit kaltem Wasser nach. Ausbeute 27—30 g. Das Bromhydrat ist außer in Wasser, in dem es schwer löslich ist, in allen anderen Lösungsmitteln *sehr* schwer löslich. Das erhaltene Produkt ist sehr rein. Zersp. 258°.

Titration. 0,2503 g Bromhydrat werden in 150 ccm 50-proc. Methanol gelöst. Nach Zugabe von etwas verd. HNO_3 werden 50 ccm $^n/_{100}$-$AgNO_3$ zugegeben. Der Überschuß wird mit Rhodanidlösung ($^n/_{100}$) zurücktitriert.

Verbrauchte Rhodanidlösung: 2,86 ccm (f = 0,00992).

Ber. 0,0385 g Gef. 0,0382 g HBr.

Zur Darstellung der *freien Base* wird das Bromhydrat in siedendem Wasser gelöst, die Lösung auf 40° unterkühlt und dann mit Natronlauge deutlich alkalisch gemacht. Zur vollständigen Ausfällung wird die auf 0° gekühlte Lösung nochmals mit 50 ccm 2 n-Natronlauge versetzt. Die abgesaugte und mit Wasser gewaschene freie Base wird aus 60-proc. Äthanol umkrystallisiert. Sie krystallisiert in langen feinen Nadeln, ist leicht löslich in Äthanol, Methanol sowie in Chloroform. Schmelzp. 243° (Zers.).

4,402 mg Subst. (bei 50° i. V. getr., keine Abn.): 9,570 mg CO_2, 2,25 mg H_2O, 0,022 mg Rückstand. — 4,632 mg Subst.: 1,95 mg AgBr.

$C_{22}H_{25}O_3N_2Br$ (445) Ber. C 59,3 H 5,62 Br 17,98
Gef. „ 59,59 „ 5,75 „ 17,91.

Dihydro-desoxyvomicin.

Zur Darstellung des bromfreien Körpers wird die Gesamtmenge des bei der Spaltung erhaltenen Bromhydrats in einer Mischung von 200 ccm Methanol und 12 ccm Eisessig suspendiert und mit 8 g Zinkstaub unter Rückfluß

etwa 3 Stunden lang gekocht. Das Ende der Reaktion erkennt man daran, daß sich das Zink als fester Bodenkörper unter der nunmehr klaren Lösung absetzt.

Nach dem Absaugen des Zinkstaubs wird die hellgelbe Lösung mit 300 ccm Wasser verdünnt und dann i. V. bei 50° auf etwa 250 ccm eingeengt. Dabei scheidet sich das Bromhydrat der bromfreien Base in reichlicher Menge als feine Nadeln ab. Zur Vervollständigung der Krystallisation läßt man noch 24 Stunden im Eisschrank stehen und saugt dann ab. Das so erhaltene Produkt ist etwas zinkhaltig, was aber die weitere Verarbeitung nicht stört. Aus der Mutterlauge kann man nach Entfernung des Zinks mit Schwefelwasserstoff noch wenig des krystallisierten Bromhydrats isolieren. Ausbeute 20—22 g. Das Bromhydrat ist in Wasser schwer löslich, in wäßrigem Alkohol leichter. Zersetzungsp. >290°, Braunfärbung ab 260°.

Zur Darstellung der *freien Base* wird das Bromhydrat in siedendem Wasser gelöst und die heiße Lösung mit Natronlauge vorsichtig alkalisch gemacht. Dabei fällt die Base als dicker weißer Niederschlag aus; sie geht aber beim Abkühlen wieder vollkommen in Lösung, worauf bereits früher hingewiesen worden ist[1]). Nach längerem Erwärmen auf 50—60° wird die Base in einem in der Kälte unlöslichen Zustande erhalten und kann dann abgesaugt werden. Sie wird aus 60 proc. Äthanol umkrystallisiert. Schmelzp. 210°.

Bequemer erhält man die krystallisierte Base, wenn man das Bromhydrat in 30 ccm Pyridin heiß löst, dann wenig Natronlauge zusetzt und mit etwa 100 ccm Wasser verdünnt. Es setzt dann eine geringe Krystallisation ein. Dann setzt man weiter vorsichtig Natronlauge zu, bis die Lösung phenolphtalein-alkalisch reagiert. Es krystallisiert dann in großer Menge die freie Base aus. Man verdünnt mit Wasser auf 500 ccm und saugt die krystallisierte Base ab. Durch Waschen mit kaltem Wasser wird sie vollkommen farblos und ist rein. Ausbeute aus 24 g Dihydrovomicin 17—18 g.

4,608 mg Subst. (bei 50° i. V. getr.): 12,180 mg CO_2, 3,02 mg H_2O. — 4,275 mg Subst.: 0,320 ccm N_2 (23°, 717 mm).

$C_{22}H_{26}O_3N_2$ (366)	Ber.	C 72,13	H 7,11	N 7,65
	Gef.	„ 72,09	„ 7,33	„ 8,14.

[1]) A. **469**, 212 (1929).

Spaltungsversuch von Dihydrovomicin mit 38-proc. Salzsäure.

2 g Dihydrovomicin wurden 6 Stunden lang mit 10 ccm 38-proc. Salzsäure im Einschlußrohr auf 150° erhitzt. Nach Abkühlen wurde die schwach gelbe Reaktionslösung in 100 ccm siedendes Wasser eingegossen. Es krystallisierte in der Kälte das Chlorhydrat des Ausgangsmaterials aus.

Jodmethylat von Dihydrodesoxyvomicin. 1,4 g Dihydrodesoxyvomicin werden in 10 ccm Methanol suspendiert und dann mit 3 ccm Methyljodid versetzt. Nach Zugabe des Methyljodids geht das Dihydrodesoxyvomicin sofort in Lösung und gleich darauf beginnt das Jodmethylat zu krystallisieren. Die Reaktionslösung wird noch 2 Stunden im Einschlußrohr auf 100° erhitzt und dann das Lösungsmittel verdampft. Es krystallisiert das Jodmethylat in langen feinen Nadeln. Umkrystallisieren aus Methanol–Äther. Schmelzp. 272° unter Braunfärbung.

Leicht löslich in Aceton, sehr schwer löslich in Wasser und Äther. Beim Stehen färbt sich das Salz oberflächlich braun.

3,554 mg Subst. (bei 100° i. V. getr., keine Abnahme): 6,975 mg CO_2, 1,762 mg H_2O. — 4,732 mg Subst.: 2,221 mg AgJ.

$C_{22}H_{26}O_3N_2.CH_3J$ (508)	Ber.	C 54,33	H 5,71	J 25,00
	Gef.	„ 53,53	„ 5,55	„ 25,37.

Reduktion von Dihydro-desoxyvomicin-jodmethylat nach Emde.

0,5075 des quartären Salzes wurden in 60 ccm heißen Wassers gelöst und der Lösung in der Wärme nach und nach 4 g 3-proc. Natriumamalgam hinzugefügt. Gelbfärbung und Abscheidung eines farblosen Niederschlags, der abgesaugt und aus Alkohol umkrystallisiert wurde. Schmelzp. 210°. Mischschmelzpunkt mit Dihydrodesoxy-vomicin ebenso.

Iso-dihydrovomicin.

15 g Brom-dihydrodesoxyvomicin-bromhydrat werden mit 50 ccm Methanol kurz aufgekocht und dann nach Zugabe von 180 ccm 25-proc. Natriummethylat unter Stickstoff 1 Stunde am Rückflußkühler erhitzt. Die goldgelbe Lösung wird dann mit konz. Salzsäure deutlich kongosauer gemacht. Man hält die Lösung nach Verdünnen mit Wasser noch 1—2 Minuten im Sieden, um den Lactamring wieder zu schließen. Die erkaltete Lösung wird dann mit Natronlauge deutlich alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die vereinigten Ätherlösungen werden einmal mit wenig Wasser

ausgeschüttelt, mit Kaliumcarbonat getrocknet und dann eingedampft. Man erhält 5,5 g eines weißen krystallinen Körpers vom Schmelzp. 183°. Der Schmelzpunkt steigt nach zweimaligem Umkrystallisieren aus absolutem Methanol auf 185°.

4,333 mg Subst.: 11,010 mg CO_2, 2,65 mg H_2O. — 4,358 mg Subst.: 0,293 ccm N_2 (18°, 711 mm).

$C_{22}H_{26}N_2O_4$ (382)	Ber.	C 69,11	H 6,81	N 7,34
	Gef.	„ 69,30	„ 6,84	„ 7,38.

Rückverwandlung von Iso-dihydrovomicin in Brom-dihydrodesoxyvomicin.

1,4 g Substanz werden mit 8,5 ccm Eisessig, 0,9 g rotem Phosphor und 3,5 ccm rauchender Bromwasserstoffsäure 5 Stunden unter Rückfluß gekockt. Die noch heiße Reaktionslösung wird in 55 ccm heißes Wasser gegossen. Nach Abfiltrieren vom Phosphor krystallisiert aus der hellgelben Lösung das Bromhydrat. Die Schmelzpunkte des Salzes wie der freien Brombase sind mit denen von Brom-dihydrodesoxyvomicin identisch.

Methyl-dihydrovomiciniumbromid und Bromwasserstoffsäure (bearbeitet von O. Müller).

6 g des quartären Salzes werden mit 30 ccm Eisessig, 3 g rotem Phosphor und 10 ccm rauchender Bromwassersäure 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die farblose Lösung, die vom Phosphor abfiltriert wurde, wird i. V. bis zur Sirupdicke eingedampft. Nach Eingießen in die 6—8fache Menge siedenden Wassers erhält man eine klare Lösung, aus der beim Erkalten große Prismen auskrystallisieren. Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus heißem Wasser schmilzt das Salz bei 272° (Zers.)

4,447 mg Subst. (bei 120° i. V. getr.): 8,497 mg CO_2, 2,178 mg H_2O.

$C_{23}H_{28}O_3N_2Br_2$ (540) Ber. C 51,11 H 5,19 Gef. C 52,11 H 5,44.

Zur *Entbromung* werden 5 g des Salzes mit 30 ccm Methanol, 3 ccm Eisessig und 2 g Zinkstaub 1 Stunde lang gekocht. Beim Abkühlen krystallisiert das Bromid der bromfreien Base in schönen Prismen aus. Es wird aus Wasser zu feinen Nadeln umkrystallisiert, besser aus 50-proc. Alkohol zu glänzenden Prismen mit gekrümmten Flächen. Schmelzp. 276° (Zers.) In Wasser und Alkohol, auch in der Hitze schwer löslich.

Aus dem Bromid wurde mit Thalliumhydroxyd die Base gewonnen, die, mit Jodwasserstoff neutralisiert, ein Jodmethylat vom Schmelzp. 273° (Zers.) lieferte. Nach Eigenschaften und Mischschmelzp. identisch mit dem Jodmethylat von *Dihydro-desoxy-vomicin* (S. 102).

Methylvomiciniumbromid wird in der gleichen Weise durch Bromwasserstoff gespalten. 10 g des Salzes, 4 g roter Phosphor, 60 ccm Eisessig, 20 ccm rauchende Bromwasserstoffsäure. Kochdauer 5 Stunden. Man verdünnt mit 40 ccm siedenden Wassers, filtriert vom Phosphor ab und dampft i. V. ein. Der Rückstand erstarrt nach einiger Zeit zu einem Krystallbrei, der mit Aceton digeriert, abgesaugt und mit verdünntem Aceton gewaschen wird. Aus heißem verdünntem Aceton umkrystallisiert, farblose Nadeln. Schmelzp. >300°. Ausbeute 50 Proc. d. Th.

3,930 mg Subst. (i. V. bei 120° getr., Abn. 1,1 Proc.): 7,293 mg CO_2, 1,827 mg H_2O.

$C_{23}H_{26}O_3N_2Br_2$ (538) Ber. C 51,30 H 4,83 Gef. C 50,61 H 5,16.

Die Entbromung, die in der oben beschriebenen Weise vorgenommen wird, ist erst nach 14-stündigem Kochen beendet. Das Bromid der bromfreien Base krystallisiert aus Methanol in schönen derben Prismen, die an der Luft verwittern. Schmelzp. 206°.

3,062 mg Subst. (bei 120° i. V. getr., Abn. 19,6 Proz.): 7,298 mg CO_2, 1,617 mg H_2O.

$C_{23}H_{27}O_3N_2Br$ (459) Ber. C 66,63 H 5,88 Gef. C 65,02 H 5,88.

Das Salz ist sehr hygroskopisch.

Spaltung von Dihydrostrychnin mit Bromwasserstoffsäure.

Brom-dihydrodesoxystrychnin.

5 g Dihydrostrychnin werden in 29 ccm Eisessig gelöst und nach Zusatz von 3 g rotem Phosphor mit 12,5 ccm rauchender Bromwasserstoffsäure (d = 1,78) 4,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wird dann in 140 ccm siedenden Wassers eingegossen, filtriert und mit 10 ccm Wasser nachgewaschen. Die hellgelbe Lösung wird mit Natronlauge stark alkalisch gemacht. Die gelbe Fällung wird nach gutem Auswaschen mit Wasser in 96-proc. Äthanol gelöst. Durch vorsichtigen Wasserzusatz zu der konzentrierten Lösung kann man die freie Base in Form feiner Nadeln ausfällen. Umkrystallisieren aus wäßrigem Äthanol. Der Zersetzungspunkt liegt bei 280°. Ausbeute 3,5 g. Leicht löslich in Äthanol und Methanol, unlöslich in Wasser, Äther und Aceton.

3,934, 3,598 mg Subst. (Abnahme 0,020 mg bei einer Einwage von 7,760 mg bei 100° i. V.): 9,103, 8,306 mg CO_2, 2,043, 1,875 mg H_2O. — 3,064 mg Subst.: 0,194 ccm N_2 (23°, 721 mm). — 3,797 mg Subst.: 1,869 mg AgBr.

$C_{21}H_{23}ON_2Br$ (399)

Ber.	C 63,16	H 5,77	N 7,02	Br 20,05
Gef.	„ 63,11, 62,96	„ 5,81, 5,83	„ 6,93	„ 20,95.

Dihydro-desoxystrychnin.

1,5 g der Brombase werden in 5 ccm Eisessig und 20 ccm Methanol gelöst und mit 2 g Zinkstaub unter Rückfluß gekocht. Die Entbromung ist beendet, wenn sich das Zink als fester Bodenkörper absetzt. Die von dem Zink abfiltrierte Lösung wird mit Wasser auf 300 ccm verdünnt und nach Zugabe von etwas Natronlauge wird das Zink aus siedend heißer Lösung mit Schwefelwasserstoff gefällt. Nach Filtrieren und Auswaschen des Zinksulfids wird die Lösung i. V. stark eingeengt. Man macht dann mit Natronlauge alkalisch und bringt den ausfallenden weißen Niederschlag durch wiederholtes Ausschütteln in Äther. Die farblose ätherische Lösung wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Bei kleinem Äthervolumen krystallisiert die bromfreie Base in dünnen Tafeln aus. Schmelzp. 180°.

Sie ist leicht löslich in Äthanol, Methanol, Aceton und Chloroform, unlöslich in Wasser, schwer löslich in Äther. Mit Chromsäure in konzentrierter Schwefelsäure gibt die Base eine violette Farbreaktion.

3,372 mg Subst.: 9,772 mg CO_2, 2,231 mg H_2O. — 3,393 mg Subst.: 0,271 ccm N_2 (25°, 724 mm).

$C_{21}H_{24}ON_2$ (320)	Ber.	C 78,75	H 7,52	N 8,75
	Gef.	„ 79,03	„ 7,40	„ 8,75.

Die Entfernung des Broms gelingt auch durch katalytische Hydrierung.

0,37 g Brom-dihydrodesoxystrychnin werden in 7 ccm Äthanol gelöst und mit PtO_2 (0,17 g) als Katalysator mit Wasserstoff geschüttelt. Es wird 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Aus der vom Platin abfiltrierten Lösung krystallisiert das Bromhydrat von Dihydrodesoxystrychnin.

Dihydro-desoxystrychnin dagegen verhält sich gegen katalytische Hydrierung völlig passiv.

0,22 g Dihydro-desoxystrychnin wurden in 5 ccm Äthanol gelöst und mit 0,19 g PtO_2 als Katalysator mit Wasserstoff geschüttelt. Nach 2 Tagen war kein Wasserstoff aufgenommen worden.

Spaltung von Dihydrobrucin mit rauchender Bromwasserstoffsäure.

Bis-desmethyl-bromdihydrodesoxybrucin.

5 g Dihydrobrucin werden in 29 ccm Eisessig gelöst und mit 3 g rotem Phosphor und 12,5 ccm rauchender Bromwasserstoffsäure ($d = 1{,}78$)

5,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wird dann in 170 ccm siedenden Wassers gegossen. Aus der heißen Lösung krystallisiert ein schwach rosa gefärbtes Produkt in kleinen Blättchen aus. Die Lösung ist hellgelb. Der größte Teil des krystallisierten Produktes bleibt beim roten Phosphor zurück. Dieser wird noch 2 mal mit je 200 ccm Wasser ausgekocht. Aus den fast farblosen Lösungen krystallisiert wieder das Bromhydrat in schwach gelben Blättchen. Ausbeute 5,2 g. Schmelzp. 268° (Zers.). Außer in Wasser, in dem das Bromhydrat sehr schwer löslich ist, ist es in allen anderen Lösungsmitteln unlöslich.

Das Bromhydrat löst sich leicht in Natronlauge zu einer dunkelbraunen Lösung. Die Base kann mit Natriumbicarbonat in Freiheit gesetzt werden, verschmiert aber bei jedem Versuch, sie umzukrystallisieren.

Mit den Oxydationsmitteln CrO_3, $FeCl_3$, H_2O_2 und HOCl gibt die Base eine intensive Rotfärbung. Die Methoxylbestimmung ist negativ. Das Bromhydrat krystallisiert mit 2 H_2O. Die getrocknete Substanz ist sehr hygroskopisch.

3,445 mg Subst. (bei 80° i. V. getr., Abn. 4,55 Proc.): 6,234 mg CO_2, 1,540 mg H_2O.

$C_{21}H_{23}O_3N_2Br.HBr$ (512)	Ber.	C 49,22	H 4,69
	Gef.	„ 49,35	„ 5,00.

3,557 mg Subst. (nicht getrocknet): 6,125 mg CO_2, 1,632 mg H_2O. — 3,464 mg Subst.: 0,155 ccm N_2 (23°, 721 mm). — 4,027 mg Subst.: 2,819 mg AgBr.

$C_{21}H_{23}O_3N_2Br.HBr.2\,H_2O$ (548)

Ber.	C 46,0	H 5,13	N 5,13	Br 29,2
Gef.	„ 46,96	„ 5,12	„ 4,90	„ 29,79.

Bis-desmethyl-dihydrodesoxybrucin.

2,3 g vom Bromhydrat der Brombase werden in einer Mischung von 10 ccm Eisessig und 50 ccm Methanol suspendiert und nach Zugabe von 2,5 g Zinkstaub 8 Stunden lang unter Rückfluß gekocht; nach 3 Stunden ist das gesamte Bromhydrat in Lösung gegangen. Nachdem 150 ccm Wasser zugefügt sind, krystallisiert über Nacht das Bromhydrat der bromfreien Base in kleinen Prismen aus. Ausbeute 1,8 g. Schmelzp. >295°. Die freie Base ist sehr zersetzlich und ließ sich nicht rein isolieren. Das Bromhydrat löst sich leicht in Natronlauge zu einer dunkelroten, sehr sauerstoffempfindlichen Lösung.

Außer in Wasser ist das Bromhydrat in allen Lösungsmitteln unlöslich.

3,927 mg Subst. (bei 80° i. V. getr., Abn. 3,75 Proc.): 8,380 mg CO_2, 2,140 mg H_2O. — 3,328 mg Subst. (nicht getr.): 0,192 ccm N_2 (22°, 718 mm). — 3,389 mg Subst. (nicht getr.): 1,380 mg AgBr.

$C_{21}H_{24}N_2O_3$.HBr (433).

Ber.	C 58,20	H 5,77	N 6,46	Br 18,47
Gef.	„ 58,20	„ 6,10	„ 6,56	„ 18,03.

Vomicin und rauchende Bromwasserstoffsäure.

Isovomicin.

4,2 g Vomicin-chlorhydrat werden in 28 ccm Eisessig gelöst und nach Zugabe von 2 g rotem Phosphor und 12 ccm rauchender Bromwasserstoffsäure (d = 1,78) 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wird in 100 ccm siedenden Wassers gegossen und der Phosphor abfiltriert. Die goldgelbe Lösung wird dann zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit 300 ccm heißem Wasser aufgenommen und die erkaltete Lösung mit Ammoniak gefällt. Die schmierige Fällung wird abgesaugt und in Aceton gelöst. Der in Aceton unlösliche Anteil ist nicht krystallisierbar. Die Acetonlösung wird durch eine Aluminiumoxydsäule filtriert. Die hellgelb ablaufende Acetonlösung wird stark eingeengt. Dabei krystallisiert das Isovomicin in dünnen Nadeln, die schwach gelb gefärbt sind. Schmelzp. 256°. Isovomicin ist auffallend schwer löslich in Äthanol, Methanol, Aceton und Chloroform. Zum Umkrystallisieren löst man Isovomicin heiß in Chloroform und Äthanol und dampft stark ein. Isovomicin krystallisiert dann in schönen Prismen.

3,585 mg Subst.: 9,118 mg CO_2, 2,106 mg H_2O. — 3,824 mg Subst.: 0,253 ccm N_2 (24°, 723 mm).

$C_{22}H_{24}O_4N_2$ (380)	Ber.	C 69,47	H 6,32	N 7,37
	Gef.	„ 69,36	„ 6,57	„ 7,23.

Spez. Drehung: 0,0350 g Subst., 50 ccm Chloroform, 4 dm-Rohr. $\alpha = +0{,}73°$; $[\alpha]_D = +260{,}3°$.

Strychnin und Bromwasserstoffsäure.

Isostrychnin.

4 g Strychnin werden in 20 ccm Eisessig gelöst und nach Zugabe von 2,3 g rotem Phosphor mit 8 ccm rauchender

Bromwasserstoffsäure ($d = 1{,}78$) 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wird in 80 ccm Wasser eingegossen und nach dem Filtrieren des Phosphors wird die goldgelbe Lösung mit Natronlauge alkalisch gemacht. Die hellgelben Schmieren werden nach dem Trocknen in Aceton gelöst. Nach dem Filtrieren vom Ungelösten wird die hellgelbe Acetonlösung durch eine Aluminiumoxydschicht filtriert. Die etwas heller gelb ablaufende Lösung wird zur Trockne eingedampft. Der hinterbleibende Lack krystallisiert nach einigem Stehen. Umkrystallisieren aus Alkohol. Schmelzp. 225°.

3,766 mg Subst.: 10,415 mg CO_2, 2,310 mg H_2O. — 3,805 mg Subst.: 0,304 ccm N_2 (26°, 723 mm).

$C_{21}H_{22}O_2N_2$ (334)	Ber.	C 75,45	H 6,59	N 8,38
	Gef.	„ 75,42	„ 6,86	„ 8,64.

Spez. Drehung: 0,1916 g Isostrychnin, 25 ccm Äthanol, 2 dm-Rohr. $\alpha = +0{,}08°$; $[\alpha]_D = +5{,}23°$ [1]).

Beiträge zur Kenntnis der Base $C_{16}H_{24}O_2N_2$.

Über Strychnos-Alkaloide. XXVI;

von *Heinrich Wieland* und *Leopold Horner.*

(Eingelaufen am 21. Juli 1940.)

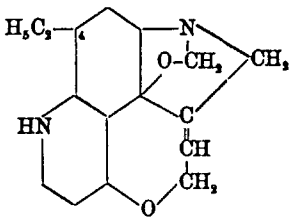
Die Base $C_{16}H_{24}O_2N_2$ entsteht über das Zwischenprodukt $C_{19}H_{24}O_7N_2$ durch Chromsäureoxydation von Vomicidin [2]). Wir geben ihr auf Grund unserer bisherigen Kenntnisse die Formel I, worin die Annahme der Äthylgruppe — 2 Methylgruppen sind bisher nicht auszuschließen — und ihre Stellung an C_4 nicht gesichert ist.

---

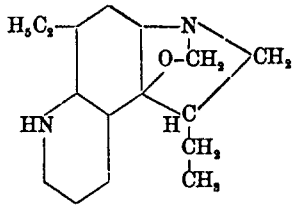
[1]) Pictet und Bacovescu (a. a. O.) finden Isostrychnin inaktiv. Leuchs und Nitschke geben $[\alpha]_D$ mit + 24,09° an.

[2]) A. 528, 73 (1937).

I

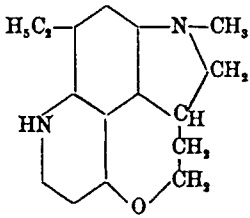


II



$C_{16}H_{26}ON_2$ (I)

III

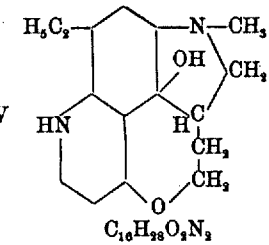


$C_{16}H_{26}ON_2$ (II)

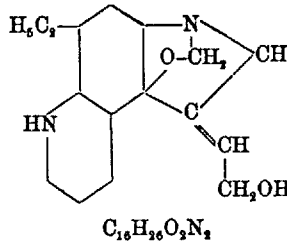
Bei der katalytischen Hydrierung nimmt die Base 1 Mol Wasserstoff auf, wobei wohl die ursprünglich im Vomicin vorhandene Doppelbindung abgesättigt wird. Außerdem aber findet eine weitergehende Hydrierung statt, als deren Produkt sich eine Desoxybase $C_{16}H_{28}ON_2$ isolieren ließ. Einer der beiden Oxidoringe ist dabei unter Verlust des Sauerstoffs geöffnet worden, aber wir können nicht entscheiden, welcher. Es kommen die Formeln II und III für diese Desoxybase in Betracht, von denen wir III den Vorzug geben (Desoxybase II).

Wenn wir damit recht haben, so kommt Formel II der isomeren Desoxybase zu, die wir durch Einwirkung von rauchender Jodwasserstoffsäure auf die Dihydrobase $C_{16}H_{26}O_2N_2$ und nachfolgende Entjodung mit Wasserstoff und Platin gewonnen haben (Desoxybase I). Es ist freilich auch nicht auszuschließen, daß diese beiden Basen sterisch isomer sind, da bei der Absättigung der Doppelbindung ein asymmetrisches C-Atom entsteht.

Es ist ferner möglich gewesen, mit Natrium in Amylalkohol einen der beiden Ringe in der Dihydrobase $C_{16}H_{26}O_2N_2$ zu öffnen. Die auf diesem Weg gewonnene schön krystallisierte Base könnte etwa der Formel IV entsprechen.

IV 

$C_{16}H_{28}O_2N_2$

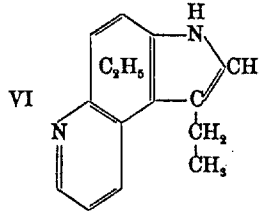
V 

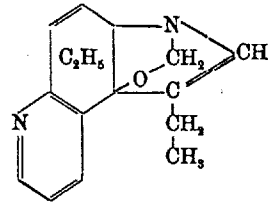
$C_{16}H_{26}O_2N_2$

Eine weitere Base $C_{16}H_{26}O_2N_2$, die als Produkt kurzer Einwirkung von verdünnter Jodwasserstoffsäure auf $C_{16}H_{24}O_2N_2$ bereits beschrieben ist[1]), vervollständigt das Bild dieser Hydrierungsreaktionen. Wir halten für diese Base Formel V für wahrscheinlich.

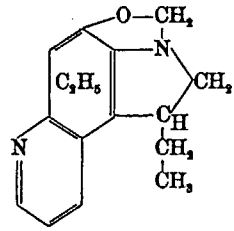
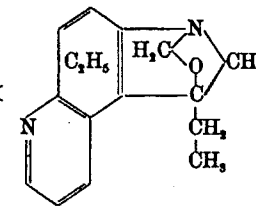
Wenn man die *Dehydrierung* der Base $C_{16}H_{24}O_2N_2$ mit Palladium bei etwa 220° vor sich gehen läßt, kann man eine Vorstufe des *Vomipyrins* von der Zusammensetzung $C_{16}H_{18}ON_2$ isolieren. Diese Base kann bei etwas höherer Temperatur (250°) mit Palladium in Vomipyrin übergeführt werden. Dabei wird die Gruppe CH_2O abgespalten, und zwar muß, im Einklang mit allen unseren bisherigen Ableitungen, diese Gruppe mit ihrem Kohlenstoff an Stickstoff gebunden sein. In der Base $C_{16}H_{18}ON_2$ ist nämlich eine Methylimid-Gruppe nachzuweisen, die bei Vomipyrin fehlt.

Für Vomipyrin ist Formel VI wahrscheinlich. Wenn seine Vorstufe, die Base $C_{16}H_{18}ON_2$, sich von ihm nur durch die am Stickstoff (b) gebundene Gruppe —CH_2—O— unterscheidet, so ist für sie in erster Linie die Formel VII in Betracht zu ziehen. VIII und IX haben ihr gegenüber allerdings den Vorzug, daß sie zwei aromatisch gewordene

VI 

VII 

[1]) a. a. O. S. 91.

VIII  IX 

Ringe enthalten. Die Methylenoxido-Brücke müßte sich dann aus der Haftstelle des Sauerstoffs, die bisher als die wahrscheinlichste erscheint (VII gemäß), umgelagert haben.

Schließlich wird hier noch über einige Versuche zur Methylierung der Base $C_{16}H_{24}O_2N_2$ berichtet, wobei wir uns auf die Wiedergabe der Ergebnisse im Versuchsteil beschränken. Dasselbe gilt für die Oxydation mit Permanganat, durch die eine Aminosäure von der mutmaßlichen Zusammensetzung $C_{14}H_{20}O_4N_2$ erhalten wurde.

Versuche.

Die beiden Desoxybasen $C_{16}H_{28}ON_2$.

Spaltung der Hydrobase $C_{16}H_{26}O_2N_2$ mit Jodwasserstoff.

0,62 g der hydrierten Base wurden mit 10 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure in Gegenwart von weißem Phosphor 6 Stunden lang gekocht. Beim Einengen der Lösung i. V. krystallisierten 0,57 g eines Jodids aus, das sich aus heißem Wasser umkrystallisieren ließ. Schmelzpunkt 285° (Zers.). Die freie jodhaltige Base ließ sich nicht in krystallisierter Form erhalten, auch glückte die Entjodung mit Zinkstaub und Eisessig nicht.

Dagegen führte die katalytische Hydrierung zum Ziel. 180 mg des Jodhydrats der Jodbase wurden bei 170° und 135 Atm. Wasserstoff mit Platinoxyd 6 Stunden lang im Autoclaven geschüttelt. Die farblose Reaktionslösung wurde i. V. eingedampft, der Rückstand mit Methanol ausgezogen und die so erhaltene Lösung bis auf 1 ccm eingeengt. Durch vorsichtigen Zusatz von Äther brachte man ein schön krystallisiertes Jodhydrat vom Schmelzp. 269°

(Zers.) zur Ausscheidung. Ausbeute 90 mg. Es liegt das Salz der *Desoxybase I* (Formel II) vor.

Dasselbe Salz wurde erhalten, als man 76 mg vom Jodhydrat der Jodbase in 50-proc. Essigsäure mit Platinoxyd 3 Tage lang unter Wasserstoff bei Raumtemperatur schüttelte.

4,239 mg Subst. (bei 50° i. Hochv. getr.): 5,750 mg CO_2, 2,20 mg H_2O. — 4,557 mg Subst.: 0,228 ccm N_2 (25°, 721 mm).

$C_{16}H_{28}ON_2.2\,HJ$ (520) Ber. C 36,92 H 5,76 N 5,38
Gef. „ 36,99 „ 5,81 „ 5,44.

Das Jodhydrat der entjodeten Base wurde mit Silberchlorid in das bei 284° (Zers.) schmelzende *Chlorhydrat* übergeführt.

Spez. Drehung. 63,2 mg Subst. in 3 ccm Wasser, 2 dm-Rohr.
$\alpha = +1{,}17°$; $[\alpha]_D = +28°$.

Katalytische Hydrierung von $C_{16}H_{24}O_2N_2$ zur Base $C_{16}H_{28}ON_2$ (Desoxybase II).

Es wurde schon früher[1]) gefunden, daß bei der Darstellung der Dihydrobase $C_{16}H_{26}O_2N_2$ mehr Wasserstoff aufgenommen wird, als diesem Übergang entspricht.

0,835 mg der Base $C_{16}H_{24}O_2N_2$ nahmen bei Wiederholung des Versuchs in wäßriger Lösung bei Gegenwart von Platinoxd 146 ccm H_2 auf (für 1 Mol H_2 ber. 70 ccm). Das nach dem Eindampfen der Reaktionslösung zurückbleibende Basengemisch wurde mit Petroläther (30—50°) fraktioniert ausgezogen, wobei die Desoxybase leichter in Lösung geht. Von diesem Unterschied in der Löslichkeit machte man in mehrfacher Wiederholung der Extraktion Gebrauch, destillierte den am leichtesten löslichen Anteil im Hochvakuum und führte die ölige Base in alkoholischer Lösung mit ätherischer Salzsäure in ihr gut krystallisierendes *Chlorhydrat* über. Schmelzp. 300° (Zers.).

4,344 mg Subst. (bei 20° i. V. getr.): 9,070 mg CO_2, 3,45 mg H_2O. — 3,875 mg Subst.: 0,294 ccm N_2 (23°, 708 mm).

$C_{16}H_{28}ON_2.2\,HCl$ (337) Ber. C 57,00 H 8,90 N 8,31
Gef. „ 56,94 „ 8,88 „ 8,15.

Spez. Drehung. 83,7 mg Subst. in 3 ccm Alkohol, 2 dm-Rohr.
$\alpha = +1{,}75°$; $[\alpha]_D = +31°$.

[1]) A. 538, 90 (1937).

Vergleich der beiden Desoxybasen I und II.

1. Die Zersetzungspunkte der *Chlorhydrate*, gleichzeitig bestimmt, liegen deutlich auseinander. I: 284°, II: 300° Mischschmelzp. 274°.

2. Sehr erheblich sind die Löslichkeitsunterschiede in abs. Alkohol. Während 83,7 mg von Chlorhydrat II sich schon in der Kälte in 3 ccm Alkohol leicht lösen, wurden 74,8 mg von I von der gleichen Menge siedenden Alkohols nicht in Lösung gebracht.

3. Chlorhydrat II zerfließt beim Liegen an der Luft, I bleibt unverändert.

4. Das *Pikrat* von I läßt sich aus Wasser zu schönen Stäbchen vom Zersetzungsp. 198° umkrystallisieren, das von II wird in siedendem Wasser ölig.

Hydrierung der Base $C_{16}H_{26}O_2N_2$ mit Natrium und Amylalkohol.

0,82 g der Base $C_{16}H_{26}O_2N_2$ werden in 20 ccm Amylalkohol mit 1,2 g Natrium, die man in Anteilen zufügt, auf dem Dampfbad innerhalb 8 Stunden reduziert. Der Amylalkohol wird dann mit Wasserdampf abgeblasen. Aus der wäßrigen Lauge erstarrt beim Erkalten das Reaktionsprodukt meist krystallinisch. Die Base schmilzt, aus Alkohol–Äther umkrystallisiert, bei 172°. Sie rötet Phenolphtalein. Ausbeute 25—30 Proc.

3,765 mg Subst. (bei 80° i. V. getr., Abn. 5,32 Proc.): 9,415 mg CO_2, 3,330 mg H_2O. — 3,403 mg Subst.: 0,314 ccm N_2 (23°, 723 mm). — 5,816 mg Subst.: 3,36 ccm 0,0397 n-$Na_2S_2O_3$ (Methylimid-Bestimmung).

$C_{16}H_{26}O_2N_2$ (280)	Ber.	C 68,56	H 10,00	N 10,00	NCH_3 10,35
	Gef.	„ 68,20	„ 9,89	„ 10,12	„ 11,11.

Ein Acetylierungsversuch, bei dem 0,2 g der Base in 2 ccm Essigsäure-anhydrid 3 Stunden lang gekocht wurden, lieferte unverändertes Ausgangsmaterial zurück. Dies ist verwunderlich, da bei der Bestimmung nach Zerewitinoff 2 aktive H-Atome nachgewiesen wurden.

3,030 mg Subst.: 0,550 ccm CH_4 (25,5°, 719 mm).

Dies entspricht 1,98 Atomen Wasserstoff.

Base $C_{16}H_{18}ON_2$.

1 g der Base $C_{16}H_{24}O_2N_2$ wurde mit 3 g frisch dargestelltem, noch feuchtem Palladiumschwarz gut vermischt. Der Ansatz wurde im Verlauf von 3 Stunden auf 230° erhitzt. Dann wurde das Palladium mit Aceton ausgezogen, das Lösungsmittel z. T. abgedampft und durch Zugabe von ätherischer Salzsäure das Basische ausgefällt. Die Fällung wurde in Wasser gelöst, wobei ein unlöslicher Rückstand blieb, von dem abfiltriert wurde. Dann wurden mit Alkali die Basen gefällt, die man in Äther aufnahm. Der nach dem Abdampfen des Äthers bleibende Rückstand löste sich nicht vollständig in Aceton; eine sehr hoch schmelzende krystalline Substanz blieb zurück. Das in Aceton leicht Lösliche wurde im Hochvakuum destilliert, das Destillat, das bei einer Badtemperatur von 200° übergegangen war, wurde aus Äther–Petroläther umkrystallisiert. Schmelzpunkt unscharf bei 117°.

Durch fraktionierte Hochvakuumsublimation ließ sich aus dem Basengemisch bei 110° eine Base erhalten, die mit *Vomipyrin* identisch war. Schmelzp. 105°.

Der Rückstand sublimierte bei 130—135° zu schönen farblosen Krystallen vom Schmelzp. 154°. Nach dem Umkrystallisieren aus Aceton stieg der Schmelzpunkt auf 157°.

4,882 mg Subst. (bei 60° getr.): 13,550 mg CO_2, 3,080 mg H_2O. — 3,750 mg Subst.: 0,387 ccm N_2 (24°, 713 mm).

$C_{16}H_{18}ON_2$ (254)	Ber.	C 75,59	H 7,08	N 11,03
	Gef.	„ 75,69	„ 7,06	„ 11,13.

Das *Chlorhydrat* der Base ist gelb gefärbt.

4,160 mg Subst.: 1,878 mg AgCl. — 3,993 mg Subst.: 2,714 mg AgJ (Methylimid-Bestimmung).

$C_{16}H_{18}ON_2.HCl$ (290,5)	Ber.	Cl 12,22	NCH_3 9,27
	Gef.	„ 11,17	„ 8,38.

Die Base ist unlöslich in Petroläther, schwer löslich in Äther, ziemlich leicht löslich in den übrigen organischen Lösungsmitteln. Die Lösungen fluorescieren unter der Ultraviolett-Lampe stark blau.

Zur weiteren Dehydrierung wurden 30 mg der Base mit 0,3 g Palladium $^1/_4$ Stunde lang auf 250° erhitzt. Durch Destillation im Hochvakuum wurde ein hellgelbes Öl gewonnen, das durchkrystallisierte. Aus Äther–Petroläther wurde reines *Vomipyrin* vom Schmelzp. 105° (Mischprobe) erhalten.

Methylierungsversuche an der Base $C_{16}H_{24}O_2N_2$.

Nach den bisher gemachten Erfahrungen in der Gruppe des Vomicins kann man erwarten, daß bei der Anlagerung von Methyljodid an die C_{16}-Base der Stickstoff a gegenüber b bevorzugt ist. Vomicin selbst hat sich auf direktem Weg überhaupt nicht in sein Jodmethylat überführen lassen und auch andere Derivate, die den Oxidoring b und gleichzeitig die ursprüngliche Doppelbindung enthalten, zeigen die gleiche Passivität. Wenn jedoch die Doppelbindung abgesättigt ist, entsteht das Jodmethylat ohne weiteres [Dihydrovomicin[1])], ebenso begünstigt die Öffnung des Oxidorings a die Addition von Methyljodid [Desoxyvomicin[2])].

Bei der Base $C_{16}H_{24}O_2N_2$ sind die der Anlagerungsfähigkeit von Stickstoff b abträglichen Strukturbestandteile des Vomicins noch vorhanden, und wir beurteilen von diesem Gesichtspunkt aus die Beobachtungen, die bei der Methylierung der Base gemacht wurden.

Läßt man die ätherische Lösung der Base mit überschüssigem Methyljodid 24 Stunden lang stehen, so scheidet sich ein basisches Jodid in theoretischer Menge ab. Mit verdünnter Jodwasserstoffsäure wird das neutrale Di-jodhydrat gebildet, das aus wenig Wasser und Aceton umkrystallisiert wird. Schmelzp. 235° (Zers.)

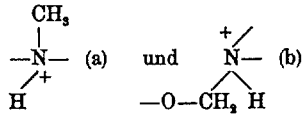
0,415 g verbrauchten 12,4 ccm 0,0765 n-HJ, das sind 9,5 ccm $^n/_{10}$-HJ, während sich 10,0 ccm berechnen.

4,564 mg Subst. (bei 70° i. Hochv., Abnahme 4,02 Proc.): 6,150 mg CO_2, 2,005 mg H_2O. — 3,248 mg Subst.: 0,158 ccm N_2 (23°, 721 mm).

$C_{17}H_{28}O_2N_2J_2$ (546)	Ber.	C 37,36	H 5,13	N 5,13
	Gef.	„ 36,75	„ 5,06	„ 5,32.

[1]) A. **545**, 69 (1940). [2]) A. **545**, 83 (1940).

Zweifellos liegt hier das Di-jodhydrat der di-tertiären Base vor mit den Gruppen



Wenn man das Jod mit Thalliumhydroxyd entfernt hat, kann man die ölige Base, die im Hochvakuum unzersetzt destillierbar ist, mit Chloroform aus der wäßrigen Lösung herausschütteln.

In der früheren Mitteilung (A. 528, 90) haben wir ein Additionsprodukt von Methyljodid an die Base C_{16} kurz erwähnt, das durch Erhitzen der beiden Komponenten in Methylalkohol erhalten worden war und das von dem eben beschriebenen Dijodid verschieden ist. Es wurde ihm auf Grund der Analysen die Formel zugedacht, die dem neuen Di-jodhydrat zukommt. Die genauere Untersuchung hat nun gezeigt, daß der zuerst dargestellten Verbindung eine um eine Methylgruppe reichere Formel gegeben werden muß. Die durch Thalliumhydroxyd aus dem Salz frei gemachte Base geht nämlich aus Wasser nicht in Chloroform, ist also quartär. Das Dijodid ist sehr hygroskopisch, eine Eigenschaft, der früher nicht Rechnung getragen wurde und auf die der zu niedrig gefundene C-Wert der angegebenen Analyse zurückzuführen ist. Ein sorgfältig getrocknetes Präparat vom gleichen Schmelzp. (259° unter Zers.) brachte jetzt die erforderliche Korrektur:

4,184 mg Subst. (bei 100° i. V. Abnahme 3,92 Proc.): 6,007 mg CO_2, 2,075 mg H_2O.

$C_{18}H_{30}O_2N_2J_2$ (560) Ber. C 38,57 H 5,35 Gef. C 39,15 H 5,54.

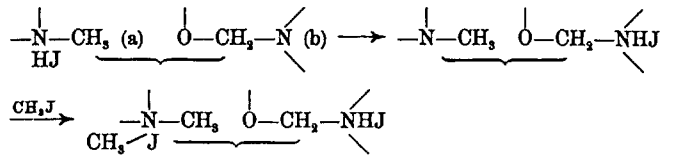
Methylimid-Bestimmung. 4,310 mg Subst. (nicht i. V. getr., enthält 1 Mol H_2O): 5,111 mg AgJ.

Für NCH_3 Ber. 15,53 Gef. 15,24.

Es war bei der früheren Untersuchung außer dem falschen Wert von 10,20 Proc. auch ein höherer von 13 Proc. gefunden worden.

Gemäß dieser Richtigstellung hat das Salz vom Schmelzpunkt 259° die Natur eines Jodmethylat (a) — Jodhydrats (b).

Bei seiner Bildung hat sich zuerst Methyljodid an den basischen Stickstoff a angelagert. Der weitere Verlauf der Reaktion entspricht dem nachstehenden Schema:



Aus dem quartären Salz wurde mit Silberoxyd das Jod entfernt, die freie Base wurde im Hochvakuum destilliert. Es ging ein hellgelbes Öl über, das nicht zur Krystallisation zu bringen war. Ausbeute 0,59 g aus 1,3 g Di-jodhydrat (85 Proc. d. Th.).

Diese Base wurde in Äther erneut mit Methyljodid umgesetzt. Nach 24-stündigem Stehen wurde ein Salz abgesaugt, das noch basisch reagierte. Es lieferte nach der Neutralisation mit verdünnter Jodwasserstoffsäure ein *Di-jodhydrat*, das aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert wurde und bei 224° (Zers.) schmolz.

4,706 mg Subst. (bei 50° i. V., Abnahme 5,97 Proc.; für $2H_2O$ ber. 5,90): 6,890 mg CO_2, 2,400 mg H_2O. — 3,278 mg Subst.: 0,142 ccm N_2 (27°, 723 mm).

$C_{19}H_{32}O_2N_2J_2$ (574)	Ber.	C 39,72	H 5,57	N 4,87
	Gef.	„ 39,93	„ 5,71	„ 4,69.

Methylimid-Bestimmung. 4,336 mg Subst. (nicht i. V. getr., mit $2H_2O$): 6,060 mg AgJ.

Für $4NCH_3$ Ber. 19,02 Gef. 17,26.

Setzte man aus diesem Methylierungsprodukt die Base mit Thallium-äthylat in Freiheit, so trat schon in der Kälte der Geruch nach einer flüchtigen Base auf. Die i. V. eingedampfte Lösung aus 0,65 g Di-jodhydrat gab an eine mit verdünnter Salzsäure beschickte Vorlage die 21 mg Chlorhydrat entsprechende Menge flüchtigen Amins ab. Das andere Spaltstück ist noch nicht gefaßt worden.

Die Deutung der behandelten Reaktionen bereitet keine Schwierigkeiten. Die dem Jodmethylat vom Schmelzp. 259° entsprechende Ammoniumbase wird bei der Destillation i. V.

glatt zu einer offenen tertiären Base aufgespalten. An welcher Stelle der Piperidinring sich öffnet, ist ungewiß. Die weitere Addition von Methyljodid führt zum Jodid der offenen Trimethylammoniumbase, und diese Base selbst erfährt eine thermische Zersetzung, bei der Trimethylamin abgespalten wird. Der Stickstoff b bleibt von all diesen Reaktionen unberührt.

Es muß aber noch erwähnt werden, daß wir bei der Anlagerung von Methyljodid an die tertiäre N-Methylbase in ätherischer Lösung ein basisches Jodmethylat erhalten haben, das, mit Jodwasserstoffsäure neutralisiert, ein Di-jodhydrat lieferte, das sich wider Erwarten mit dem Di-jodhydrat vom Schmelzp. 259° *nicht* identifizieren lies. Es krystallisierte aus Methanol-Aceton in schönen Stäbchen. Im Schmelzpunktsröhrchen beginnt das Salz schon bei 190° dunkel zu werden, um sich sehr unscharf bei 244° zu zersetzen.

4,355 mg Subst.: 6,180 mg CO_2, 2,20 mg H_2O. — 4,358 mg Subst.: 0,224 ccm N_2 (25°, 720 mm).

$C_{18}H_{30}O_2N_2J_2$ (560)	Ber.	C 38,57	H 5,35	N 5,00
	Gef.	„ 38,70	„ 5,65	„ 5,58.

Die Methylierung der Dihydrobase $C_{16}H_{26}O_2N_2$. Die Base wurde mit einem großen Überschuß von Methyljodid 24 Stunden in wenig Methanol unter Rückfluß gekocht. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels konnte man aus dem Rückstand mit Methanol, dem man Aceton tropfenweise zufügte, ein in schönen, zu Drusen angeordneten Stäbchen krystallisierendes Salz vom Zersetzungsp. 277° isolieren. Zur Analyse wurde aus verdünntem Methanol-Aceton umkrystallisiert.

Es entspricht der Erwartung, daß hier das *Dijodmethylat*, das Produkt der erschöpfenden Methylierung der beiden basischen Stellen, vorliegt.

4,279 mg Subst. (bei 80° i. Hochv. getr., Abn. 4,67 Proc.): 6,200 mg CO_2, 2,22 mg H_2O. — 3,199 mg Subst.: 0,147 ccm N_2 (19°, 710 mm).

$C_{19}H_{34}O_2N_2J_2$ (576)	Ber.	C 39,58	H 5,90	N 4,80
	Gef.	„ 39,51	„ 5,80	„ 5,01.

Oxydation der Base $C_{16}H_{24}O_2N_2$ mit Permanganat.

0,56 g der Base werden in 80 ccm 20-proc. Schwefelsäure gelöst. Unter Eiskühlung fügt man zu dieser Lösung im Verlauf von 1 Stunde 10 ccm $^n/_1$-Kaliumpermanganat. Nach 12 Stunden fällt man das $Mn^{\cdot\cdot}$, indem man mit Kalilauge eben alkalisch macht, dampft die abfiltrierte Lösung i. V. auf etwa 10 ccm ein, filtriert erneut und fällt mit Alkohol noch gelöste anorganische Substanz.

Der nach Eindampfen der Lösung hinterbleibende Rückstand, 0,44 g, wird mit 1—2 Tropfen Wasser und wenig Methanol digeriert, wobei er sich beim Erwärmen löst. Aus der Lösung scheidet sich nach kurzer Zeit ein krystallines Pulver aus, das aus wenig Wasser und verdünntem Methanol zu stäbchenförmigen Krystallen umkrystallisiert werden kann. Zersetzungspunkt bei 245°, nach vorheriger Bräunung. Die Ausbeute ist stark wechselnd; bei einem Versuch wurden 150 mg erhalten.

Das Oxydationsprodukt hat die Löslichkeit einer Aminosäure; spielend löslich in Wasser, unlöslich in organischen Mitteln. Die Reaktion gegen Lackmus ist alkalisch. Im Hochvakuum geht die Substanz zu einem kleinen Teil unzersetzt über.

4,030 mg Subst. (bei 80° i. Hochv. getr., Abn. 9,11 Proz.): 8,810 mg CO_2, 2,61 mg H_2O. — 3,811 mg Subst.: 0,359 ccm N_2 (18°, 710 mm).

$C_{14}H_{20}O_4N_2$ (280)	Ber.	C 60,00	H 7,14	N 10,00
	Gef.	„ 59,71	„ 7,24	„ 10,32.

Methylester. 26 mg der Säure wurden, in verdünntem Methanol suspendiert, mit ätherischer Diazomethanlösung zur Reaktion gebracht. Nachdem Lösung erfolgt war, wurde eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit ätherischer Salzsäure ein Chlorhydrat gefällt. Aus wenig Methanol und viel Aceton farblose Krystalle vom Schmelzp. 230° (Zers.).

4,432 mg Subst.: 7,655 mg CO_2, 2,711 mg H_2O. — 3,690 mg Subst.: 1,15 ccm 0,0396 n-$Na_2S_2O_3$.

$C_{15}H_{22}O_4N_2 \cdot 2HCl + H_2O$ (385)	Ber.	C 46,75	H 6,75	OCH_3 8,05
	Gef.	„ 47,11	„ 6,91	„ 6,38.

Einwirkung von Jodwasserstoff auf die Säure.

47 mg der Säure wurden in 3 ccm Eisessig und 1 ccm Jodwasserstoffsäure (1,7) mit wenig Phosphor 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann wurde i. V. eingedampft und der Rückstand in Methanol aufgenommen. Aus sehr wenig Methanol und Aceton wurde ein Di-jodhydrat in Krystallen gewonnen, das nicht weiter gereinigt werden konnte. Schmelzp. 232° (Zers.).

Die Analysen stimmen einigermaßen auf die Formel. $C_{14}H_{22}O_3N_2 \cdot 2HJ$. (C 32,74, H 4,39, N 4,98. Ber. C 32,18, H 4,60, N 5,36).

Über die Einwirkung von Thiophenolen auf Chinone;

von *Otto Dimroth* †, *Ludwig Kraft* und *Karl Aichinger*[1]).

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Würzburg.]

(Eingelaufen am 25. Juni 1940.)

Die Untersuchungen von O. Dimroth über die Beziehung zwischen Affinität und Reaktionsgeschwindigkeit[2]) gaben den Anlaß, die Reaktion zwischen Thiophenolen und Chinonen eingehender zu untersuchen, einerseits mit der Fragestellung, ob die zwei bekannten Wirkungsweisen — Dehydrierung der Thiophenole zu Disulfiden und Addition der Thiophenole an Chinone zu Aryl-thio-hydrochinonen — vom Redoxpotential der Chinone abhängen, anderseits mit der Absicht, neue Hydrochinone und Chinone mit möglichst großer Variation der Redoxpotentiale und auch optisch aktive Chinone herzustellen, wie sie zu der genannten Arbeit nötig waren.

Die Einwirkung von Thiophenol auf Benzochinon ist zuerst von Troeger und Eggert[3]) und dann ausführlich von Posner[4]) untersucht worden, mit dem Resultat, daß Dehydrierung zu Disulfiden nur beim Zusammenschmelzen der Komponenten bei höherer Temperatur eintritt, während in Lösung Addition erfolgt. Posner, der in Ligroin und Tetrachlorkohlenstofflösung arbeitete, isolierte Chinhydrone[5])

[1]) Kraft, Dissertation Würzburg 1932; Aichinger, Dissertation 1937.

[2]) Vorläufige Mitteilungen: Z. Ang. 46, 571 (1933) u. 51, 404 (1938).

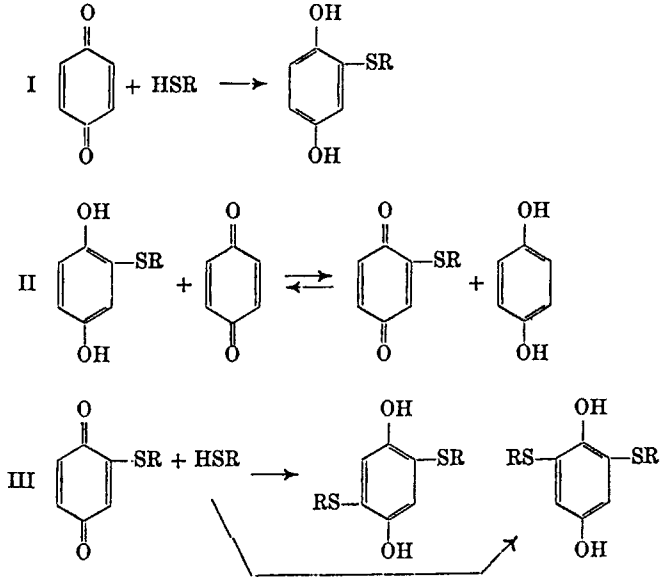
[3]) J. pr. 53, 482 (1896).

[4]) A. 336, 85 (1904); J. pr. 80, 270 (1909).

[5]) Die von ihm für dieselben vorgeschlagenen Formeln brauchen heute nicht mehr diskutiert zu werden.

und erhielt durch Zersetzung derselben das *3,5- und das 2,6-Bis-(phenylthio)-benzochinon.*

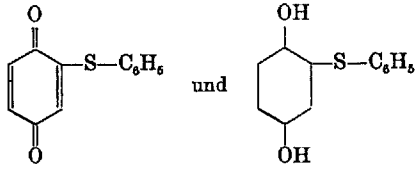
Analog wie bei der Reaktion zwischen Aminen und Chinonen schließt sich an die Addition eines Moleküls Thiophenol häufig eine Folgereaktion an: Das zuerst gebildete Arylthiohydrochinon wird zum Chinon oxydiert und dieses addiert ein zweites Molekül Thiophenol. Dieser Verlauf ist besonders begünstigt, wenn der Eintritt des Thioarylrestes das Redoxpotential des Chinons erniedrigt.



Durch geeignete Reaktionsbedingungen gelingt es aber, die Einwirkung bei der ersten oder zweiten Stufe festzuhalten. Lösungsmittel und Temperatur beeinflussen in hohem Maße den Gang der Umsetzung. Oxydation zum Disulfid unter entsprechender Reduktion des Chinons haben wir nur bei einem Chinon extrem hohen Redoxpotentials, dem Chinizarin-chinon, beobachtet, aber auch in diesem Falle überwiegt unter gut ausgesuchten Bedingungen die Additionsreaktion.

Beschreibung der Versuche.

Phenylthio-benzochinon und Phenylthio-benzohydrochinon.



8,64 g Benzochinon werden in 50 ccm Methanol heiß gelöst und durch Schütteln in einer Kältemischung wieder fein verteilt ausgefällt. Dazu gibt man 4,40 g Thiophenol (2 Mol Chinon auf 1 Mol Thiophenol) in 25 ccm Methanol von $-10°$. Das Chinon geht schnell unter Selbsterwärmung mit dunkler Farbe in Lösung und alsbald fällt das Phenylthio-benzochinon in schönen orangen Krystallen aus. Dann mischen sich schwarze Krystalle eines Chinhydrons bei. Nach einigem Stehen gibt man 100 ccm Wasser zu, worauf die schwarzen Krystalle verschwinden und die Menge der ausgeschiedenen Thioverbindung sich vermehrt. Man saugt ab und wäscht mit Wasser aus. Das bei 112—113° schmelzende Rohprodukt — 8,64 g = 97 Proc. d. Th. — ist nahezu rein. Durch Krystallisation aus Benzin vom Siedepunkt 100—110° erhöht sich der Schmelzpunkt auf 114°[1]). Die Substanz ist in den meisten organischen Lösungsmitteln gut löslich, in Petroläther schwer löslich.

80,7 mg Subst.: 82,0 mg $BaSO_4$.

$C_{12}H_8O_2S$ (216,1) Ber. S 14,82 Gef. S 14,50[2]).

66,95 mg Subst.: 6,18 ccm $^n/_{10}$-$TiCl_3$ (Indicator Phenazin), ber. 6,20 ccm. — 72,5 mg Subst.: 13,35 ccm $^n/_{20}$-$TiCl_3$, ber. 13,42 ccm.

---

[1]) Alle Schmelzpunkte wurden im Kupferblock bei seitlicher Beleuchtung bestimmt, wobei die Substanz 5—8° unterhalb des Schmelzpunktes eingeführt und sehr langsam erhitzt wurde. Es wurde ein Satz kurzer Thermometer verwendet, so daß die Korrektur wegen des herausragenden Fadens entfällt.

[2]) Die Schwefelbestimmung wurde nach der von Schöberl [Z. a. Ch. 50, 334 (1937)] ausgearbeiteten Methode von Grote u. Krekeler [Z. a. Ch. 46, 106 (1933)] ausgeführt. Sie hat sich ausgezeichnet bewährt, während Posner nach Carius viel zu niedrige Werte erhielt.

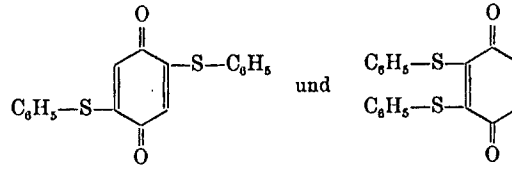
Die wäßrig methylalkoholische Mutterlauge wurde mit einigen Tropfen Salzsäure versetzt, mit Tierkohle erwärmt und auf kleines Volum eingedampft. Das ausgeschiedene Benzohydrochinon hatte, aus Wasser umkrystallisiert, den richtigen Schmelzp. 172°.

Phenylthiobenzohydrochinon wird aus dem Chinon erhalten, indem man seine Lösung in Aceton mit Zinnchlorürlösung versetzt und impft. Durch Krystallisation aus Tetrachlorkohlenstoff erhält man weiße Krystalle vom Schmelzpunkt 88°, die in Ligroin schwer löslich, in anderen organischen Lösungsmitteln leicht löslich sind.

108,3 mg Subst.: 9,81 ccm $^1/_{10}$n-Bleitetraacetat (Indicator-Dibromtolidin). $C_{12}H_{10}O_2S$ (218,1) ber. 9,93 ccm.

Kürzlich haben Snell und Weissberger[1]) verschiedene Thiole und Thiolcarbonsäuren, darunter auch Thiophenol auf Chinon einwirken lassen und erhielten ebenfalls das Phenylthio-benzochinon. Sie arbeiteten bei Zimmertemperatur in äthylalkoholischer Lösung und erhielten nach 2-maliger Krystallisation aus Alkohol und nochmaliger Krystallisation aus Ligroin die Substanz mit dem Schmelzp. 110—112°. Auch wir fanden, daß bei dieser Darstellung auch nach wiederholter Krystallisation der Schmelzpunkt nicht höher steigt und daß nie so schön ausgebildete Krystalle gebildet werden wie nach unserem Verfahren. Vermutlich haftet etwas Bis-(phenylthio)-verbindung an, die schwer zu beseitigen ist. Das Phenylthiohydrochinon erhielten sie als nicht krystallisierenden Sirup.

2,5- und 2,6-Bis(phenylthio)-benzochinon.



3,24 g Benzochinon werden in 30 ccm 99—100-proc. Eisessig (Merck) gelöst und bei Zimmertemperatur wird eine Lösung von 2,2 g Thiophenol (3 Mol Chinon auf 2 Mol Thiophenol) zugetropft. Die Lösung wird rasch dunkel und scheidet orangerote Krystalle ab, denen sich dann schwarze Chinhydronkrystalle beimischen. Durch kurzes Erwärmen

[1]) Am. Soc. 62, 450 (1939).

auf 60° verschwinden die letzteren. Nach dem Erkalten saugt man ab und wäscht mit Eisessig, bis dieser fast farblos abläuft und dann mit Methanol. In beiden Lösungsmitteln ist das 2,5-Bis(phenylthio)-benzochinon in der Kälte praktisch unlöslich. Die Krystalle (1,46 g = 45 Proc. d. Th.) schmelzen bei 255—257°, nach Krystallisation aus Nitrobenzol bei 256—258°. Sie sind identisch mit dem Produkt, das von Posner als 2,5-Bis(phenylthio)-benzochinon angesprochen wird.

231,5 mg Subst.: 329,7 mg $BaSO_4$.

$C_{18}H_{12}O_2S_2$ (324,2) Ber. S 19,78 Gef. S 19,55.

Den Schmelzpunkt des zugehörigen Hydrochinons fanden wir konstant bei 94°, während Posner 103° angibt. Durch Oxydation erhält man daraus wieder das Chinon vom alten Schmelzpunkt.

Die Eisessigmutterlauge enthält neben Benzohydrochinon noch Mono-phenylthio- und Tris-(phenylthio)-benzochinon und ihre Hydrochinone. Zur Aufarbeitung ist es am besten, einen kleinen Bruchteil mit Bleitetracetat (Indicator Dibromtolidin) zu titrieren und zur Hauptmenge die daraus berechnete Menge Bleitetracetat zu geben, um alles zum Chinon zu oxydieren. Man rührt dann langsam reichlich Wasser ein, saugt die braune krystalline Fällung ab und kocht sie mit Methanol aus. Das darin Ungelöste bildet bei mehrmaliger Krystallisation aus Eisessig rotbraune Blättchen vom Schmelzp. 172° und ist identisch mit Posners *Tris(phenylthio)-benzochinon.*

2,694 mg Subst.: 6,57 mg CO_2, 0,90 mg H_2O; 5,750 mg Subst.: 9,390 mg $BaSO_4$[1]).

$C_{24}H_{16}O_2S_3$ (432,3) Ber. C 66,62 H 3,73 S 22,25
Gef. „ 66,51 „ 3,73 „ 22,43.

88,97 mg Subst.: 8,36 ccm $^n/_{20}$-$TiCl_3$, ber. 8,23 ccm.

Die methylalkoholische Mutterlauge scheidet beim Erkalten noch ein wenig derselben Substanz ab, aus dem Filtrat erhält man durch Fällen mit Wasser und mehrmalige Krystallisation Mono-phenylthio-benzochinon.

---

[1]) Dr. Kautz, Freiburg i. Br.

Als bei einer Wiederholung des Versuches ein technischer, weniger hochprocentiger Eisessig verwendet wurde, kamen aus der Lösung ganz unscharf zwischen 217 und 237° schmelzende Krystalle heraus, die sich als Gemenge von 2,5- und 2,6-Bis-(phenylthio)-benzochinon erwiesen. Dies gab Anlaß, die Addition in 60-proc. Eisessig auszuführen.

3,24 g Benzochinon wurden in 50 ccm 60-proc. Eisessig warm gelöst und zu der bei Zimmertemperatur übersättigten Lösung 2,20 g Thiophenol in 25 ccm Eisessig und 5 ccm Wasser zugetropft. Dabei fallen ziegelrote Krystalle aus, die man nach längerem Stehen absaugt und mit 60-proc. Eisessig auswäscht. Man erhält 1,95 g = 60 Proc. d. Th. *2,6-Bis(phenylthio)-benzochinon*, das nach Krystallisation aus Eisessig bei 206° schmilzt. Posner gibt 203—204° an. Aus dem Filtrat, das wie oben angegeben aufgearbeitet wurde, isolierte man neben wenig in Methanol schwer löslicher Substanz reichliche Mengen Mono-phenylthio-benzochinon.

Der Reaktionsverlauf der Einwirkung von Thiophenol auf Benzochinon ist also sehr vom Lösungsmittel abhängig. Auch die Temperatur spielt dabei eine Rolle. Als wir die Reaktion in 99—100 proc. Eisessig in der oben angegebenen Weise, aber bei 80° ausführten, reagierten von dem angewandten Thiophenol etwa 28 Proc. unter Bildung von 2,5-, 6 Proc. unter Bildung von 2,6-Bis-(phenylthio)-benzochinon, etwa 16 Proc. führten zur Tris-thio-verbindung und 40 Proc. zu Monophenyl-thiobenzochinon.

Läßt man auf 2 Mol Mono-phenylthiobenzochinon 1 Mol Thiophenol einwirken, so ist auch hierbei, wenn als Lösungsmittel der hochprocentige Eisessig angewandt wird, das Reaktionsprodukt die 2,5-Verbindung, in 60 proc. Eisessig dagegen die isomere 2,6-Verbindung. Daneben erhält man stets Trisverbindung und unverändertes Ausgangsmaterial.

Zur Charakterisierung der beschriebenen Thioverbindungen eignet sich die Farbe in konzentrierter Schwefelsäure: Monophenylthio-benzochinon löst sich blaugrün, die 2,5-Bis-verbindung schmutzig olivgrün, das isomere 2,6-Derivat stumpf grün und die Trisverbindung im Gegensatz zu den drei übrigen ganz farbschwach, und zwar klar grün.

Gibt man zur heißen alkoholischen Lösung von Phenylthio-benzochinon *Anilin*, so färbt sich die Lösung braun, dann rotbraun und bald krystallisieren schön blau schillernde dunkle feine Nadeln aus, die aus Alkohol, in dem sie sich mit rotbrauner Farbe lösen, umkrystallisiert bei 200° schmelzen und sich in konzentrierter Schwefelsäure mit intensiv blauer Farbe lösen. Es tritt dabei ein Molekül Anilin in den Chinonkern ein.

o-Nitrophenyl-thio-benzochinon und -hydrochinon.

0,78 g *o-Nitrothiophenol* werden in 8 ccm Eisessig gelöst, mit 4 ccm Wasser ausgespritzt und dazu eine Suspension von 0,54 g Benzochinon (gleiche Moleküle) gegeben, die man aus 2 ccm Eisessig und ebensoviel Wasser erhalten hat. Beide Substanzen lösen sich, dann fällt das (o-Nitrophenyl-thio)-benzohydrochinon aus, das man nach 2 Stunden absaugt, mit wenig Alkohol, dann mit Wasser auswäscht: 1,16 g = 90 Proc. d. Th. vom Schmelzp. 202—203°, der sich durch Umkrystallisieren aus heißem, nicht siedendem Nitrobenzol auf 203—204° erhöht. Citronengelbe Nadeln, löslich in Natronlauge, leicht löslich in Aceton und Alkohol, schwer in Benzol.

45,0 mg Subst.: 91,0 mg CO_2, 14,5 mg H_2O. — 51,3 mg Subst.: 2,25 ccm N (19°, 756 mm). — 96,1 mg Subst: 85,6 mg $BaSO_4$.

$C_{12}H_9O_4NS$ (263,1)	Ber.	C 54,75	H 3,44	N 5,33	S 12.17
	Gef.	„ 55,16	„ 3,61	„ 5,10	„ 12,24.

62,1 mg Subst.: 4,73 ccm $^n/_{10}$-Bleitetracetat, ber. 4,72 ccm.

In Eisessiglösung oxydiert man es mit Ferrichlorid zum Chinon, das aus Alkohol in hellbraunen Blättchen vom Schmelzp. 129—130° krystallisiert, die in Alkohol und Äther ziemlich schwer, in Aceton, Benzol und Eisessig gut löslich sind.

2,5-Bis(o-nitrophenyl-thio)-benzochinon und -hydrochinon.

15,4 g Benzochinon werden in 150 ccm Eisessig gelöst und dazu eine Lösung von 22,2 g o-Nitrothiophenol in 200 ccm Eisessig gegeben. Die über Nacht bei ruhigem Stehen ausgeschiedenen Krystalle werden dreimal mit Essigester ausgekocht und dann zweimal aus Nitrobenzol umkrystallisiert. Ockergelbe, in Natronlauge lösliche Krystalle des Hydrochinons vom Schmelzp. 264—265°.

43,1 mg Subst.: 82,0 mg CO_2, 12,2 mg H_2O. — 46,0 mg Subst.: 2,80 ccm N (19°, 753 mm). — 199,0 mg Subst.: 208,4 mg $BaSO_4$.

$C_{16}H_{12}O_6N_2S_2$ (416,2)	Ber.	C 51,89	H 2,91	N 6,73	S 15,40
	Gef.	„ 51,89	„ 3,17	„ 7,06	„ 15,38.

Die Mutterlauge ist übersättigt mit Monothiohydrochinon, das beim Reiben und längerem Stehen, noch mit etwas Bisthioverbindung verunreinigt, auskrystallisiert. Durch Umkrystallisieren kann es rein erhalten werden.

Das *2,5-Bis(o-nitrophenyl-thio)-benzochinon* wird aus dem Hydrochinon durch Oxydation mit Ferrichlorid in Acetonlösung dargestellt. Man erhält es aus Aceton in hellbraunen Krystallen vom Schmelzpunkt 231—232°, die in den gebräuchlichen Lösungsmitteln schwer löslich sind.

p-Nitrophenyl-thio-benzochinon und -hydrochinon.

Mischt man eine Suspension von 1,08 g Benzochinon in 4 ccm Eisessig und 10—20 Tropfen Wasser mit einer solchen von 0,78 g p-Nitrothiophenol in 4 ccm Eisessig und 20 Tropfen Wasser, so fällt, nachdem sich erst alles gelöst hat, sehr schnell das Chinon in goldbraunen Blättchen vom Schmelzp. 179—180° aus. Umkrystallisieren aus Aceton ändert den Schmelzpunkt nicht.

168,2 mg Subst.: 149,2 mg $BaSO_4$.

$C_{12}H_7O_4NS$ (261,1) Ber. S 12,20 Gef. S 12,18.

Mit Zinnchlorür in Eisessig-Chlorwasserstoff oder auch mit Natriumhyposulfit läßt es sich zum Hydrochinon reduzieren, das aus verdünntem Methanol in gelben Stäbchen vom Schmelzp. 182° krystallisiert.

43,7 mg Subst.: 88,2 mg CO_2, 14,2 mg H_2O. — 43,5 mg Subst.: 2,0 ccm N (19°, 749 mm).

$C_{12}H_9O_4NS$ (263,1) Ber. C 54,75 H 3,45 N 5,33
Gef. „ 55,05 „ 3,64 „ 5,30.

2,5-Bis(p-nitrophenylthio)-benzochinon und -hydrochinon.

Man mischt äquimolare Mengen von Benzochinon und p-Nitrothiophenol in Eisessiglösung, läßt einige Zeit stehen und gießt dann in Wasser unter Zufügung von etwas Natriumhyposulfit. Das getrocknete Gemenge von Mono- und Bis-thioverbindung wird mit Aceton digeriert, der Rückstand aus Brombenzol umkrystallisiert. Citronengelbe Nadeln vom Schmelzp. 246—247°.

47,6 mg Subst.: 91,4 mg CO_2, 14,7 mg H_2O. — 37,4 mg Subst.: 2,25 ccm N (17°, 754 mm).

$C_{18}H_{12}O_6N_2S_2$ (416,2) Ber. C 51,90 H 3,15 N 6,73
Gef. „ 52,37 „ 3,46 „ 6,98.

46,2 mg Subst.: 2,21 ccm $^n/_{10}$-Bleitetracetat, ber. 2,22.

Das durch Oxydation mit Eisenchlorid in Eisessig erhaltene Chinon, rote Nadeln, wird aus Aceton oder Essigester umkrystallisiert, es zersetzt sich bei 260—270° unter Gasentwicklung.

104,5 mg Subst.: 116,0 mg $BaSO_4$.

$C_{18}H_{10}O_6N_2S_2$ (414,2) Ber. S 15,41 Gef. S 15,25.

o-Methoxyphenyl-thio-benzochinon und -hydrochinon.

Man verfährt zur Darstellung dieses Chinons wie bei dem Phenylthiochinon. Es fallen hellblaue Krystalle aus, die sich unter der binokularen Lupe als Gemenge erwiesen. Man trennt mit warmem Methanol von der darin schwer löslichen Bis-thio-verbindung, spritzt mit Wasser aus und krystallisiert zweimal aus Benzin um. Gelbrote Krystalle vom Schmelzp. 130—131°.

108,0 mg Subst.: 100,0 mg $BaSO_4$.

$C_{13}H_{10}O_3S$ (246,1) Ber. S 12,10 Gef. S 12,15.

Das *Hydrochinon*, durch Reduktion mit Zinnchlorür in Eisessig-Chlorwasserstoff hergestellt und mit Wasser aus der Lösung ausgefällt, wurde aus Benzol umkrystallisiert; es sintert bei 138° und schmilzt bei 142°, ist in Benzol und Tetrachlorkohlenstoff schwer löslich, leicht löslich in Eisessig und Äthanol.

2,5-Bis-(o-methoxyphenyl-thio)-benzochinon und -hydrochinon.

Der in Methanol schwer lösliche Teil des Reaktionsproduktes wurde aus Chorbenzol umkrystallisiert. Das Bis (o-methoxyphenyl-thio)-benzochinon bildet rote, bei 241° sinternde, bei 245° schmelzende Nadeln, die in Aceton und Eisessig ziemlich schwer löslich sind.

118,1 mg Subst.: 140,5 mg $BaSO_4$.

$C_{20}H_{16}O_4S_2$ (384,2) Ber. S 16,65 Gef. S 16,34.

Das *Bis-thio-hydrochinon* wird durch Reduktion des Chinons mit Zinnchorür in Eisessig-Chlorwasserstoff gewonnen. Es schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Eisessig bei 158° nach Sintern bei 156°.

2,5-Bis (p-Methoxyphenyl-thio)-benzochinon und hydrochinon.

Mischt man gleiche Moleküle der Komponenten in Eisessiglösung, so krystallisieren allmählich rote Krystalle des Chinons aus, welche, aus Eisessig umkrystallisiert, bei 272—273° schmelzen, sich in Aceton und Benzol gut lösen, in Äther, Alkohol und Eisessig schwer löslich sind.

54,1 mg Subst.: 103,0 mg CO_2, 16,8 mg H_2O.

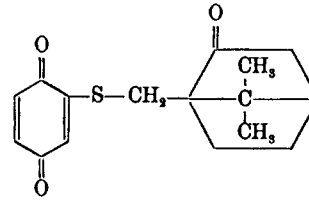
$C_{20}H_{16}O_4S_2$ (384,3) Ber. C 62,46 H 4,20 Gef. C 62,28 H 4,19.

Das zugehörige Hydrochinon, durch Reduktion mit Zinkstaub und Eisessig erhalten, bildet weiße, bei 148—149° schmelzende Krystalle.

45,0 mg Subst.: 102,6 mg CO_2, 18,2 mg H_2O. — 236,8 mg Subst.: 282,8 mg $BaSO_4$.

$C_{20}H_{18}O_4S_2$ (386,3)	Ber.	C 62,13	H 4,69	S 16,64
	Gef.	„ 62,19	„ 4,52	„ 16,40.

d- und l-(Campher-10-thio)-benzochinon und hydrochinon[1]).



Das *Campher-10-thiol* stellten Lowry und Donington[2]) durch Reduktion des Camphersulfochlorides mit Zinn und Salzsäure her in einer Ausbeute von 14 Proc. d. Th.; Drummond und Gibson[3]) fanden es besser, das Sulfochlorid erst zur Sulfinsäure und diese weiter zum Thiol zu reduzieren, sie erhielten 5 g Thiol aus 12 g Sulfinsäure. Vorteilhafter ist es das Sulfochlorid direkt zu reduzieren nach einer Methode, welche Zincke und Eismayer[4]) für die Darstellung von β-Naphtylthiol angegeben haben. 100 g Camphersulfochlorid werden in einem 3 Liter-Rundkolben in 300 ccm Alkohol gelöst und 2 ccm konz. Salzsäure zugesetzt. Dann werden unter dauerndem Umschwenken und Kühlung mit Eiswasser, so daß die Temperatur 40° nicht übersteigt, langsam 100 g Zinkstaub eingetragen. Man rührt noch eine halbe Stunde gut durch, gibt weitere 100 g Zinkstaub zu und läßt unter Rühren und Kühlen noch 100 ccm Salzsäure zufließen. Nun läßt man 1—2 Tage stehen, schüttelt öfters durch und destilliert das Gemisch mit Wasserdampf. Das Campherthiol krystallisiert man aus Methanol um und erhält auf diese Weise 60—70 g vom Schmelzp. 66°.

Zur Darstellung des Campherthiochinons löst man das Thiol in Eisessig, gibt 2 Mol Benzochinon zu und versetzt nach einiger Zeit mit Wasser, wobei sich das Reaktionsprodukt krystallinisch abscheidet. Man wäscht es mit Wasser aus und krystallisiert aus Methanol um. Die Ausbeute ist gut, doch wird auch durch mehrmaliges Umkrystallisieren die Substanz nicht völlig rein. Die Titration mit Titantrichlorid gibt um 2—3 Proc. zu niedrige Werte. Man reduziert deshalb das Chinon erst zum Hydrochinon, das sich leicht rein gewinnen läßt und oxydiert wieder zum Chinon zurück, am besten in Methanol- oder Eisessiglösung mit der berechneten Menge Benzochinon. Aus der Eisessig-

[1]) J. Schmidt, Dissertation, Würzburg 1936.
[2]) Soc. 83, 479 (1903).
[3]) Soc. 1926, 3075.
[4]) B. 51, 755 (1918).

lösung fällt man das *Campherthiochinon* mit Wasser aus, wäscht sorgfältig mit Wasser aus und krystallisiert aus Methanol um. Glänzende rote Blättchen vom Schmelzpunkt 131,5°, die in Eisessig, Benzol und Methanol leicht, in Wasser und Benzin schwer löslich sind.

136,9 mg Subst.: 106,7 mg $BaSO_4$.

$C_{16}H_{18}O_3S$ (290,2) Ber. S 11,05 Gef. S 10,70.

48,37 mg Subst.: 33,33 ccm $^n/_{100}$-$TiCl_3$, ber. 33,34 ccm. — 44,88 mg Subst.: 30,88 ccm, ber. 30,93 ccm.

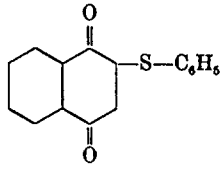
Zum Campher-thio-*hydrochinon* reduziert man, indem man das Chinon in Benzol löst und mit wäßriger Zinnchlorürlösung verrührt, bis die Benzollösung farblos ist. Allenfalls ausgefallenes Hydrochinon wird abgesaugt, die Benzollösung getrocknet, eingeengt und mit Petroläther gefällt, die Substanz aus Benzin umkrystallisiert. Weiße in Benzol, Äther und Alkohol leicht, in Benzin und Tetrachlorkohlenstoff schwer lösliche Krystalle vom Schmelzpunkt 124,7—125°.

63,8 mg Subst.: 21,82 ccm $^n/_{50}$-Bleitetraacetat, ber. 21,84 ccm. — 60,1 mg Subst: 20,56 ccm, ber. 20,58 ccm.

Da die intensiv rot gefärbte Chinonlösung das gelbe Natriumlicht sehr stark absorbiert, wurde die Bestimmung der Drehung bei 6240 Å ausgeführt ($^1/_{50}$ Mol. in Eisessiglösung):

$[\alpha]^{20}_{6240}$ von Chinon aus d-Campherthiol: − 12,93°
„ „ „ „ l- „ : + 12,93°
„ „ Hydrochinon aus d-Campherthiol: + 9,42°
„ „ „ „ l- „ : − 9,42°.

α-Phenylthio-1,4-Naphtochinon und -hydrochinon.



Gleiche Moleküle reines α-Naphtochinon, in Methanol suspendiert und Thiophenol, in wenig Methanol gelöst, werden gemischt, die braune Lösung mit Wasser gefällt und das (Phenylthio)-1,4-naphtohydrochinon aus Benzin vom

Siedep. 100—110° umkrystallisiert. Es schmilzt bei 142—143°, ist leicht löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln außer Benzin und Tetrachlorkohlenstoff. Mit Zinkstaub und Eisessig gekocht spaltet es Thiophenol ab.

58,7 mg Subst.: 51,4 mg $BaSO_4$.

$C_{16}H_{12}O_2S$ (268,2) Ber. S 11,95 Gef. S 12,0.

44,52 mg Subst.: 16,54 ccm $^n/_{50}$-Bleitetracetat, ber. 16,60 ccm.

Durch Oxydation mit Bichromat-Schwefelsäure in Acetonlösung erhält man das Chinon in gelben Krystallen, die man aus Benzin umkrystallisiert. Es ist in Aceton leicht löslich, in Eisessig mäßig, in Äthanol schwer, sintert bei 158° und schmilzt bei 160°.

Zur Titration mit Titantrichlorid ist Phenazin als Indicator wegen seines zu hohen Oxydationspotentials nicht verwendbar, Neutralrot ist dafür geeignet, erfordert aber sorgfältigsten Luftausschluß und luftfreien Eisessig als Lösungsmittel.

80,1 mg Subst.: 12,18 ccm $^n/_{20}$-$TiCl_3$.

$C_{16}H_{10}O_3S$ (266,2) ber. 12,14 ccm.

2-4-(o-Nitrophenylthio)-1,4-naphtochinon und -hydrochinon.

1,5 g 1,4-Naphtochinon in 10 ccm Eisessig heiß gelöst und mit 3 ccm Wasser gefällt und 1,8 g o-Nitrothiophenol, mit denselben Lösungsmitteln in gleicher Weise behandelt, werden unter Kühlung auf einmal zusammengegeben; man schüttelt kräftig um, vermeidet aber jedes Reiben. Beide Stoffe gehen sehr schnell in Lösung. Impft man nun mit vorher bereiteten reinen gelben Krystallen des 2,3-Bis(o-Nitrophenylthio)-1, 4-naphtohydrochinons, so krystallisiert dies rasch aus. Nach kurzer Zeit beginnt die Krystallisation braunroter Krystalle des o-Nitrophenylthio-naphtohydrochinons. In diesem Moment saugt man schnell ab und überläßt das Filtrat sich selbst oder impft es mit reinen braunroten Krystallen. Danach krystallisiert man sie nochmal aus Chlorbenzol um. Kleine Nädelchen, die, bei 175° eingetaucht, bei 178° sintern und bei 181° schmelzen. Sie sind sehr leicht löslich in Aceton, leicht in Methanol, ziemlich schwer in Benzol und Eisessig.

73,7 mg Subst.: 54,7 mg $BaSO_4$.

$C_{16}H_{11}O_4NS$ (313,2) Ber. S 10,22 Gef. S 10,20.

147,0 mg Subst., gelöst in 5 ccm Aceton und 5 ccm Eisessig: 9,36 ccm $^n/_{10}$-Bleitetracetat, ber. 9,39 ccm.

Durch Oxydation dieses Hydrochinons mit Chromsäure oder Bleitetracetat erhält man das zugehörige Chinon, das sofort rein in gelben

Krystallen ausfällt. Es läßt sich aus Eisessig umkrystallisieren, ist in Aceton und Benzol leicht, in Methanol schwer löslich und schmilzt bei 203,5°.

2,3-Bis(o-Nitrophenylthio)-1,4-naphtohydrochinon erhält man, indem man die oben erwähnten gelben Krystalle in der Kälte mit Methanol behandelt, bis alle braunroten Krystalle gelöst sind und den Rest aus Brombenzol umkrystallisiert. Es sind gelbe Nadeln, die bei 235,5° unter Zersetzung schmelzen.

34,6 mg Subst.: 72,1 mg CO_2, 8,5 mg H_2O; 78,7 mg Subst.: 78,9 mg $BaSO_4$. — 106,1 mg Subst.: 5,36 ccm N (23°, 747 mm).

$C_{22}H_{14}O_6N_2S_2$ (466,2)	Ber.	C 56,65	H 3,00	N 6,00	S 13,74
	Gef.	„ 56,83	„ 2,75	„ 5,73	„ 13,77.

Durch Oxydation mit Bleitetracetat in Eisessig erhält man das *Chinon*, das quantitativ ausfällt und aus Brombenzol in zinnoberroten Nadeln krystallisiert, die bei 255—256° schmelzen. Fries und Ochwat[1]), welche dieselbe Substanz aus 2,3-Dichlor-1,4-naphtochinon erhielten, geben den Schmelzp. 253° und denjenigen des Hydrochinons zu 233° an.

4-(o-Nitrophenyl-thio)-1,2-naphtochinon und -hydrochinon.

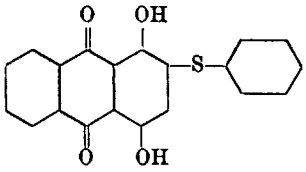
Läßt man unter den bei 1,4-Naphtochinon angegebenen Bedingungen o-Nitrothiophenol auf reines 1,2-Naphtochinon einwirken, so erhält man das Additionsprodukt als dunkelrote Krystalle, die aus Chloroform umkrystallisiert bei 186—187° schmelzen und in Aceton leicht löslich, in Eisessig ziemlich schwer löslich sind.

82,1 mg Subst.: 5,24 ccm Bleitetraacetat.

$C_{16}H_{11}O_4NS$ (313,2) Ber. 5,28 ccm.

Das Chinon, durch Oxydation in Acetonlösung mit Bichromat und Schwefelsäure erhalten und aus Eisessig krystallisiert, besteht aus braunen, sternförmig gruppierten Nadeln, die bei 215—217° schmelzen.

Phenylthio-chinizarin
2-Phenylthio-1,4-dioxy-9,10-anthrachinon.



[1]) B. 56, 1301 (1923).

Bei der Einwirkung von Thiophenol auf Chinizarinchinon konkurrieren zwei Reaktionen miteinander, die Dehydrierung des Thiophenols zum Disulfid, die durch das sehr hohe Oxydationspotential des Chinizarinchinons bedingt ist, und die Addition zum Phenylthio-chinizarin. Es hängt sehr von den Reaktionsbedingungen, dem Lösungsmittel, der Temperatur und der Art des Zusammengebens ab, welche Reaktion überwiegt. Bei der Darstellung des Phenylthiochinizarins ist darauf zu achten, daß das Chinizarinchinon, welches man aus Chinizarin mit Bleitetracetat darstellt, sorgfältig mit Eisessig ausgewaschen ist, so daß es kein Bleiacetat enthält. Selbst kleine Mengen desselben dirigieren die Reaktion nach der Seite der Dehydrierung. Folgende Bedingungen sind genau einzuhalten:

4,8 g Chinizarinchinon werden in 60 ccm Eisessig bei 50° aufgeschlämmt und während der Kolben in Wasser von 50° steht, wird eine Lösung von 2,2 g Thiophenol in 30 ccm Eisessig unter Rühren langsam im Verlaufe von $^3/_4$ Stunden zugetropft. Man läßt auf 40° abkühlen und saugt ab. Man erhält 4,5 g einheitliche dunkelrote Prismen, die man aus 10 ccm Chlorbenzol umkrystallisieren kann. Sie schmelzen bei 205,5°.

64,4 mg Subst.: 43,8 mg BaSO.

$C_{20}H_{12}O_4S$ (348,2) Ber. S 9,21 Gef. S 9,34.

Aus der Mutterlauge scheidet sich beim Erkalten wesentlich Chinizarin ab, die letzte Mutterlauge wird mit Wasser und etwas Salzsäure gefällt, ausgeäthert, der Äther wiederholt mit Natronlauge ausgeschüttelt und über Ätzkali getrocknet; er gibt beim Eindampfen Phenyldisulfid, das aus Petroläther krystallisiert bei 61° schmilzt.

Charakteristisch für die Unterscheidung von Chinizarin ist das Spektrum des Boresters in Essigsäureanhydrid[1]). Man kocht dazu eine kleine Probe mit einer Lösung von Boracetat in Essigsäureanhydrid kurz auf. Während die Chinizarinlösung rosarot mit sehr starker Fluorescenz ist und starke Absorptionsstreifen bei 523 und 563 $\mu\mu$ und einen schwachen bei 490 $\mu\mu$ zeigt, ist die Lösung des Phenylthio-chinizarins violett, die Fluorescenz bei Tageslicht sehr schwach, im ultravioletten Licht deutlich rot. Zwei starke Absorptionsstreifen liegen bei 548 und 590, ein schwacher bei 510 $\mu\mu$. Charakteristisch ist ferner die *Acetylverbindung*, die beim Übergießen mit Essigsäureanhydrid und einem Tropfen konz. Schwefelsäure entsteht. Während das Diacetylchinizarin gelb ist, ist das Diacetyl-(phenylthio)-chinizarin orange. Im Gemenge

[1]) Dimroth und Faust, B. 54, 3021 (1921).

sind unter der binokularen Lupe die beiden Krystallarten deutlich nebeneinander zu erkennen.

Mit Zinkstaub und Eisessig gekocht, wird der Thiophenolrest abgespalten und man erhält Dihydrochinizarin.

o-Nitrophenylthio-chinizarin.

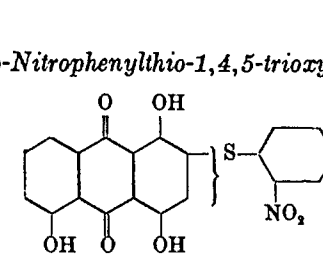
Die Nitrogruppe, welche Oxydationspotentiale sehr stark erhöht, bewirkt, daß bei der Einwirkung von Chinizarinchinon auf o-Nitrothiophenol die Dehydrierung zum Disulfid sehr hinter der Additionsreaktion zurücktritt. Fast quantitativ verläuft die Addition auf folgende Weise: Man gibt zu einer Suspension von 2,4 g Chinizarinchinon in 50 ccm Eisessig auf einmal eine Lösung von 1,6 g o-Nitrothiophenol in 20 ccm Eisessig und schüttelt kräftig um. Fast sofort erscheinen die orangen Krystalle der neuen Verbindung; zur Vollendung der Reaktion erwärmt man noch kurze Zeit auf 50—60°, läßt erkalten und saugt ab. Man erhält 3,8 g reine Substanz, die man aus Chlorbenzol umkrystallisieren kann. Sie schmilzt bei 256—257°. Die Boressigesterlösung zeigt scharfe Absorptionsstreifen bei 545 und 590 $\mu\mu$.

82,0 mg Subst.: 49,1 mg $BaSO_4$.

$C_{20}H_{11}O_6NS$ (393,2) Ber. S 8,15 Gef. S 8,22.

Auch aus dieser Verbindung spalten Reduktionsmittel, Zinkstaub in Eisessig, Zinnchlorür in Eisessig-Chlorwasserstoff, Natriumhyposulfit in alkalischer Lösung die Schwefelgruppe ab und reduzieren zu *Dihydrochinizarin.*

2-(oder 3-)o-Nitrophenylthio-1,4,5-trioxyanthrachinon.



Zur Darstellung dieser Substanz ist es nicht nötig, das Dichinon[1]) in Substanz herzustellen, sondern man kann die Eisessiglösung benützen, die man durch Zugabe der äquivalenten Menge Bleitetracetat zur Lösung des Trioxyanthrachinons erhält.

Während bei dem Chinizarinchinon die Anwesenheit von Plumboacetat die Reaktion ganz nach der Seite der Dehydrierung der

[1]) Dimroth u. Hilcken, B. 54, 3059 (1921).

Thioverbindung leitet, findet hier und ebenso bei dem Dichinon aus Alizarinbordeaux glatt Addition statt. Die Hydroxylgruppen erniedrigen das Oxydationspotential des Anthradichinons [1]).

0,25 g 1,4,5-Trioxyanthrachinon wird in 100 ccm Eisessig größtenteils gelöst und titrierte Bleitetracetatlösung bei Zimmertemperatur in äquivalenter Menge zugegeben. Nach 1-stündigem Stehen ist die Oxydation beendet und man gibt 0,155 g o-Nitrothiophenol, in Eisessig gelöst, zu. Die Lösung wird braun und bei längerem Stehen scheidet sich ein Teil des Reaktionsproduktes (0,15 g) ab, der Rest (0,2 g) wird aus der Mutterlauge mit Wasser ausgespritzt. Aus Eisessig krystallisiert die Substanz in dunkelbraunen Nadeln, die in Aceton und Benzol schwer löslich sind. In konzentrierter Schwefelsäure löst sie sich mit blauer, etwas rotstichiger Farbe, während sich Trioxyanthrachinon blaustichig rot löst. Der Unterschied im Spektrum ist sowohl in Boressigsäureanhydrid wie in Borschwefelsäure gering.

36,53 mg Subst.: 20,4 mg $BaSO_4$.

$C_{20}H_{11}O_7NS$ (409,2) Ber. S 7,82 Gef. S 7,52.

o-Nitrophenylthio-1,2,5,8-tetraoxyanthrachinon.

0,27 g Alizarinbordeaux werden in 100 ccm Eisessig gelöst und bei Zimmertemperatur mit der äquivalenten Menge Bleitetracetat oxydiert, was in diesem Falle sehr rasch geht. Auf Zusatz der Eisessiglösung von 0,155 g o-Nitrothiophenol schlägt die blauviolette Farbe nach braun um und beim Stehen scheiden sich 0,25 g des Additionsproduktes in dunkelbraunen Krystallen aus. Aus der Mutterlauge kann mit Wasser noch eine kleine Menge erhalten werden. Aus Nitrobenzol krystallisieren braune, bei etwa 290° schmelzende Nadeln.

39,6 mg Subst.: 21,7 mg $BaSO_4$.

$C_{20}H_{11}O_8NS$ (425,2) Ber. S 7,53 Gef. S 7,53.

Die Acetylverbindung, gelbe Krystalle, schmilzt bei 231—232°. Die Stellung des Nitrophenylthiorestes ist nicht unbedingt sicher, sie ist in 4-Stellung angenommen worden in Analogie zu dem Eintritt der $O.CO.CH_3$-gruppe in das Chinon des Alizarinbordeaux.

[1]) Dimroth u. Hilcken, a. a. O.

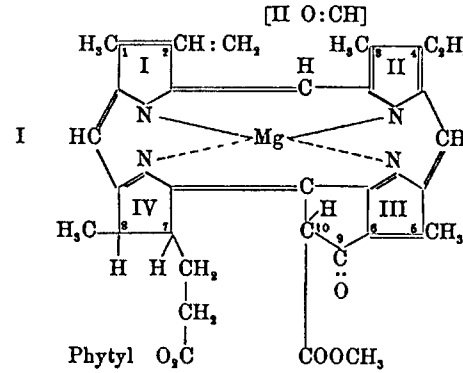
[Mitteilungen aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule München.]

Optisch aktives Hämotricarbonsäureimid aus Chlorophyll;

von *Hans Fischer* und *Hermann Wenderoth*[1]).

(Eingelaufen am 6. Juli 1940.)

Vor kurzem erhielten wir bei der Oxydation im sauren Medium von Phäophorbid a und Phäophorbid b, von Mesophäophorbid a, von Phyllochlorin und Phäopurpurin 7 eine optisch aktive „Säurefraktion". Hierdurch und infolge weiterer Befunde[2]) mußte das Haften der bisher im Kern III des Chlorophylls angenommenen „überzähligen" Wasserstoffatome gegenüber dem Porphinsystem nach Kern IV verlegt werden, so daß Chlorophyll a (I) bzw. b (II) durch folgende Formeln wiederzugeben sind:



wobei die Verteilung der Doppelbindungen nicht endgültig feststeht. Nachdem die optisch aktive Fraktion an Stelle

[1]) 99. Mitteilung zur Kenntnis der Chlorophylle. 98. Mitteilung, A. 544, 138 (1940).

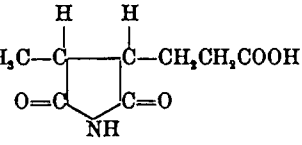
[2]) H. Fischer u. H. Wenderoth, A. 537, 170 (1939).

der Hämatinsäure, die aus allen Porphyrinen in guter Ausbeute isolierbar ist, sich bildete, war es, wie wir bereits damals vermuteten, in hohem Maße wahrscheinlich, daß es sich um aktive Hämotricarbonsäure, bzw. ihr Imid handle[1]). Hauptaufgabe war nunmehr, die optisch aktive Säure in reinem Zustand zu isolieren.

Das aktive Hämotricarbonsäureimid ist noch nicht bekannt, dagegen wurde der Racemkörper von W. Küster und seinen Schülern durch Reduktion von Hämatinsäureimid erhalten und entsprechend der Tatsache, daß zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten sind, tritt die freie Tricarbonsäure in zwei verschiedenen Formen auf, die im Schmelzpunkt sich unterscheiden, und die als Racemgemisch der je beiden aktiven Formen aufzufassen sind.

Hämotricarbonsäureimid besitzt folgende Formel:

III



Seine Konstitution, bzw. die der freien Hämotricarbonsäure wurde endgültig bewiesen durch die Synthese[2]).

Zunächst wurden Oxydationsversuche mit Phäophorbid a und der Mesoverbindung mit $^1/_{100}$ Mol = 6 g, sodann mit $^5/_{100}$ Mol = 30 g des ersteren durchgeführt, um größere Mengen des Säuregemisches zu erhalten.

In früher beschriebener Weise wurde die Trennung zwischen basischer und saurer Fraktion vorgenommen. Die basische Fraktion war in Bestätigung früherer Resultate beim Meso-phäophorbid a annähernd doppelt so stark wie bei der Vinylverbindung und stimmte praktisch annähernd mit der Ausbeute beim Phäoporphyrin a_5 überein, bei dem auch Hämatinsäure isoliert werden konnte. Auch Phäophorbid b wurde nochmals der Oxydation unterzogen.

---

[1]) a. a. O., S. 175.

[2]) W. N. Haworth und W. H. Perkin jr., Soc. 93, 581 (1908).

Daß bei ihm (Versuch 4 der Tabelle, S. 146) basische Fraktion in geringer Menge beobachtet werden konnte, ist bedingt durch Verunreinigung mit Phäophorbid a, dessen restlose Entfernung schwierig ist. Die saure Fraktion wurde zuerst im Hochvakuum fraktioniert sublimiert, denn diese Methode hatte bei den sauren Oxydationsprodukten der Porphyrine zu krystallisierter Hämatinsäure geführt. Da hierbei nur ölige Produkte entstanden, wurde versucht, durch fraktionierte Fällung mit verschiedenen Metallsalzen eine Anreicherung der optisch aktiven Säure herbeizuführen, wobei die fortschreitende Reinigung am Ansteigen der spezifischen Drehung der Präparate verfolgt wurde. Zu diesem Zweck wurde die optisch aktive Säurefraktion mit Bleicarbonat und Ammoniak umgesetzt, wodurch braune Begleitstoffe sowie Oxalsäure und allenfalls anwesendes Hämatinsäureanhydrid, letzteres auf Grund der Feststellungen von Küster, größtenteils entfernbar sein mußten. In der Tat konnte so eine leicht lösliche und eine schwer lösliche Bleifraktion erzeugt werden und bei ersterer stieg nunmehr nach Entfernung des Bleies die Drehung an. Da jedoch Krystallisation nicht zu erzielen war, wurde die Überführung in das schon von Küster beschriebene Silbersalz des Hämotricarbonsäureimids vorgenommen. Falls Hämatinsäureimid anwesend war, mußte die Trennung durch die verschiedene Löslichkeit in Wasser möglich sein, denn das Silbersalz des Hämatinsäureimids ist leichter löslich. In der Tat konnte letzteres in geringem Ausmaß gewonnen werden, worin wir wiederum eine Bestätigung des Entstehens des aktiven Materials aus Kern IV erblicken. Hämatinsäureimid konnte auch in reinem krystallisiertem Zustand isoliert und durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt identifiziert werden. Das schwerer lösliche Silbersalz wurde wiederum in die freie Imidsäure (III) übergeführt. Leider trat Krystallisation nicht ein, deshalb wurde von neuem in das Silbersalz übergeführt. Durch Versetzen mit Silbernitratlösung und fraktionierte Fällung mit Ammoniak konnte rein weißes Silbersalz dargestellt und zur Analyse gebracht werden.

Nach diesem Verfahren wurde auch *Phyllochlorin* bearbeitet und auch hier in gleicher Weise Silbersalz gewonnen. In allen Fällen stimmte die Elementaranalyse gut auf das Silbersalz des Hämotricarbonsäureimids, jedoch ist, wie aus den Seite 147 wiedergegebenen Analysen der Silbersalze der optisch aktiven Säuren zu ersehen ist, die beststimmende Analyse aus dem Präparat höchster Drehung erhalten worden, während die Präparate mit geringerer Aktivität auch bei der Elementaranalyse geringfügige, aber deutliche Abweichungen zeigten. Die spezifische Drehung der zur Analyse gelangten Präparate wurde durch Umsetzung des Silbersalzes mit Salzsäure ermittelt und betrug im Filtrat vom Chlorsilber etwa -15^0 (berechnet auf Silbersalz) bzw. -30^0 (berechnet auf freies Hämotricarbonsäureimid). Zur Kontrolle wurde racemisches synthetisches Hämotricarbonsäureimid, das Herr Dipl.-Ing. J. Herzog durch Hydrieren von Hämatinsäureimid in Dioxan mit Wasserstoff-Platinoxyd gewonnen hatte[1]) auf obigem Wege ebenfalls in das Silbersalz übergeführt. Bei der Analyse wurden übereinstimmende Werte erhalten.

Die aus dem reinen Silbersalz durch Umsatz mit Schwefelsäure und Ausäthern dargestellte optisch aktive Säure ist bis jetzt ein zähes Öl und war noch nicht zur Krystallisation zu bringen. Das synthetische Hämotricarbonsäureimid krystallisiert nach langem Stehen gut. Animpfen des aktiven Materials hiermit führte bis jetzt nicht zum Ziel, was weiter nicht verwunderlich ist, weil ja die optisch aktive Form wahrscheinlich einheitlich ist, während das synthetische Produkt ein Gemisch zweier Racemate ist, falls nicht noch kompliziertere Verhältnisse vorliegen[2]).

Die Oxydations-Versuche sollen u. a. auf unsere Dioxychlorine und -phorbide übertragen werden, da dort wohl auch Aussicht besteht, die sterische Anordnung der Kohlenstoffatome 7 und 8 im Kern IV näher kennenzulernen. Bei obigen Dioxy-Körpern konnte bis jetzt mit Aceton-Chlorwasserstoff und Benzaldehyd kein Anhaltspunkt für *cis*-

[1]) Veröffentlichung erfolgt demnächst.
[2]) Vgl. K. Auwers, A. **309**, 318ff. (1899).

Stellung der Oxygruppen gewonnen werden. Falls die Oxydation zu (dem noch unbekannten) Dioxy-hämotricarbonsäureimid gelingen sollte, werden hier die Verhältnisse vielleicht sich einfacher gestalten. Die Arbeit wird weiter fortgesetzt und insbesondere auch auf Chlorophyll b und seine Derivate ausgedehnt, sowie auf die synthetischen Chlorine, bei denen ja auch mehr Aussicht besteht, bei der Oxydation krystallisiertes (inaktives) Hämotricarbonsäureimid zu erhalten. Gleichzeitig wird sich dann auch die Frage entscheiden über die Konstitution der isomeren Chlorine, denn hier sind ja Anzeichen vorhanden, daß die überzähligen Wasserstoffatome auch an anderen Kernen enthalten sind[1]). Auch ist die Spaltung des synthetischen Hämotricarbonsäureimids und der freien Tricarbonsäure in die optisch aktiven Komponenten nach verschiedenen Methoden in Angriff genommen.

Durch die Isolierung des aktiven Hämotricarbonsäureimids ist zum ersten Male auch durch Abbau die optische Aktivität der Chlorophylle festgestellt, und wir erblicken in diesem Befund eine weitgehende Bestätigung der eingangs angeführten Chlorophyllformeln.

Der *I. G. Farbenindustrie, Werk Elberfeld,* insbesondere Herrn Professor Dr. Hörlein sind wir für die Überlassung von Phäophytin zu großem Dank verpflichtet.

Versuche.

1. Oxydationsvorschrift für $^1/_{100}$ Mol Phäophorbid.

$^1/_{100}$ Mol (6 g) Substanz wird fein verrieben im 1,5-*l*-Rundkolben 30 Minuten in 250 ccm 50 vol-proc. Schwefelsäure unter Turbinieren gelöst (den Ester muß man bis zur Verseifung etwa 2 Stunden rühren) und mit 250 g Eis versetzt, in Eis-Kochsalzmischung auf – 12° gekühlt. Dazu läßt man die Lösung von 12 g Chromsäure in 100 ccm destilliertem Wasser in 45 Minuten zutropfen, dann rührt man 1 Stunde unter Eis-Wasser-Kühlung und 2 Stunden bei Zimmertemperatur weiter, verdünnt mit destilliertem Wasser auf 1,5 Liter und extrahiert in der 2 Liter-Neumann-Apparatur mit frisch destilliertem, peroxydfreiem Äther mit einem tarierten 500 ccm Kolben lebhaft 6 Stunden lang. Dann wird der Äther aus dem Kolben abgedampft und das Rohgemisch über Nacht im Vakuumexsiccator über Ätzkali getrocknet und gewogen.

[1]) Fischer-Orth, Chemie des Pyrrols, Bd. II/2, S. 145.

Das Rohgemisch wird in 500 ccm siedendem Wasser gelöst, filtriert, abgekühlt und bis zur Lackmus-Blau-Reaktion mit calz. Soda versetzt. In der 1 Liter-Neumann-Apparatur wird dann die basische Fraktion 4 Stunden mit Äther in einem tarierten 500 ccm-Kolben extrahiert. Der Äther wird abgedampft und die basische Fraktion im Vakuumexsiccator über Ätzkali getrocknet und gewogen.

Die extrahierte wäßrige Lösung wird von überstehendem Äther befreit und mit 50 vol-proc. Schwefelsäure bis zur Kongo-Blau-Reaktion versetzt und dann, nach Ausschütteln der freigewordenen Kohlensäure, mit Äther 6 Stunden in einem tarierten 500 ccm-Kolben extrahiert und über Nacht im Vakuumexsiccator getrocknet (über Ätzkali) und gewogen. Weitere Aufarbeitung der sauren Fraktion vgl. weiter unten.

2. Oxydationsvorschrift für $^5/_{100}$ Mol (30 g).

Entsprechend Vorschrift 1 in sinngemäß vergrößerten Ansätzen und Apparaturen. Tritt bei der Extraktion in den Kolben Schäumen ein, so werden diese ausgewechselt. Das Rohgemisch wird jedoch ebenfalls nur in 500 ccm siedendem Wasser gelöst und wie oben weiterverarbeitet.

3. Aufarbeitung der sauren Fraktion zur Isolierung der optisch aktiven Säure.

Die saure Fraktion wird in der 30-fachen Menge destillierten Wassers gelöst, filtriert und mit der 3—4-fachen Menge ganz fein verriebenen Bleicarbonats 10 Minuten zum Sieden erhitzt, heiß filtriert, abgekühlt, filtriert, das Filtrat mit Ammoniak bis zur Lackmus-Blau-Reaktion versetzt und wieder abfiltriert. Die Niederschläge enthalten keine beträchtlichen Mengen aktiver Substanz. Das Filtrat wird mit Schwefelsäure angesäuert und im Kutscher-Steudel-Apparat ausgeäthert: optisch aktive Säure I.

Die optisch aktive Säure wird nunmehr in der 30-fachen Menge destillierten Wassers gelöst und mit frisch bereitetem Silberoxyd (aus der 3-fachen Menge Silbernitrat, bezogen auf optisch aktive Säure, nach Vorschrift Houben III. Auflage, Bd. III, S. 340 dargestellt) 2 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt und 3 Minuten im siedenden Wasserbad erwärmt und heiß abfiltriert. Der Rückstand wird mit 10 ccm Wasser kurz ausgekocht und heiß abgesaugt. Aus den Filtraten scheidet sich beim Abkühlen und Stehen über Nacht im schwach evakuierten Exsiccator ein optisch aktive Säure enthaltendes Silbersalz (Ag-Salz I) ab, die Mutterlaugen enthalten daneben hämatinsaures Silber, während der Hauptteil der optisch aktiven Säure in dem schwarz gefärbten Rückstand verblieben ist. Durch Versetzen mit verdünnter Schwefelsäure und Ausäthern im Kutscher-Steudel-Apparat oder in einer Mikro-Extraktions-Apparatur, die aus einem Normal-Mikroschliff-Extraktionsstück mit eingestelltem Präparatenglas mit seitlichem Loch

in halber Höhe und eingestelltem Trichterchen mit fein ausgezogener Spitze zusammengestellt ist, wird daraus die optisch aktive Säure schon weitgehend rein gewonnen (spez. Drehung $\sim -22°$).

Die optisch aktive Säure wird nunmehr in der 20-fachen Menge destillierten Wassers gelöst, mit einem Überschuß Silbernitratlösung ($1^1/_2$-fache Menge gesättigter Silbernitratlösung) versetzt und mit der $^1/_2$-fachen Menge 10-proc. Ammoniaks eine unreine Vorfraktion des Silbersalzes ausgefällt, abfiltriert und aus dem Filtrat mit der 2-fachen Menge 10-proc. Ammoniaks die Hauptmenge des Silbersalzes (Ag-Salz II) der optisch aktiven Säure in sehr reiner Form abgeschieden. Das Filtrat soll immer noch gegen Lackmus sauer reagieren. Das Silbersalz wird abgesaugt, mit etwas destilliertem Wasser gewaschen und 24 Stunden bei Zimmertemperatur und 6 Stunden bei 35° im Hochvakuum getrocknet. Durch Versetzen mit verdünnter Schwefelsäure und Ausäthern kann daraus eine sehr reine optisch aktive Säure gewonnen werden.

4. Tabelle der Oxydationsversuche:

(Mengen in g).

	Ausgangsmaterial	Roh	Basisch	Sauer	Spez. Drehg.	Opt. akt. Src. I	Spez. Drehg.
1.	$^5/_{100}$ Mol Phäophorbid a	11,92	2,72 opt. inakt.	5,42	− 4,4°	1,4	− 8°
2.	„ „ „	11,53	3,09	5,85		1,46	
3.	„ „ „	10,11	2,65	3,75		1,59	
4.	„ „ Phäophorbid b	10,00	0,77	5,53	− 3,7°	2,15	− 7,1°
5.	$^1/_{100}$ Mol Phäoporphyrin a_5	4,34	1,49	2,07	inaktiv	0,44	Hämatinsäure
6.	$^1/_{100}$ Mol Mesophäophorbid a	3,51	1,22 inaktiv	1,43	− 5,8°	0,53	− 11°
7.	$^1/_{100}$ Mol Phäophorbid a	2,72	0,71	1,17		0,38	− 11,5°
8.	„ „ „	2,28	0,59	1,04		0,39	− 10,1°
9.	„ „ „	2,02	0,55	0,87		0,32	
10.	„ „ „	1,97	0,59	1,00		0,38	− 13,2°
11.	„ „ „	2,05	0,52	0,90		0,36	− 10,1°
12.	„ „ „	2,13	0,51	1,04		0,43	
13.	$^1/_{100}$ Mol Phyllochlorinmethylester	2,94	0,67 inaktiv	1,80	− 10,3°	0,61	− 19,5°

5. Darstellung des Silbersalzes aus dem synth. racem. Hämotricarbonsäureimid.

400 mg Imid wurden in 8 ccm Wasser gelöst, filtriert, mit 0,5 ccm gesättigter Silbernitratlösung versetzt und mit 0,2 ccm 10-proc. Ammoniaks eine Vorfraktion von Ag-Salz ausgeschieden und abfiltriert. Aus

dem Filtrat wurde mit 0,6 ccm 10-proc. Ammoniaks die Hauptmenge des Silbersalzes in rein weißer Form abgeschieden, abgesaugt und mit Wasser gewaschen, 24 Stunden bei Zimmertemperatur und 6 Stunden bei 35° im Hochvakuum getrocknet.

3,764 mg Subst.: 3,344 mg CO_2, 0,902 mg H_2O, 2,018 mg Ag. — 5,180 mg Subst.: 0,168 ccm N_2 (23°, 717 mm).

$C_8H_9O_4NAg_2$	Ber.	C 24,06	H 2,25	N 3,51	Ag 54,1
	Gef.	„ 24,23	„ 2,68	„ 3,53	„ 53,61.

6. Analysen der Silbersalze der optisch aktiven Säure.

a) Aus Phyllochlorinmethylester (Versuchstabelle Nr. 13).

Ag-Salz I; spez. Drehung: 25,5 mg in 1ccm 4-proc. HCl, filtriert; 1 dm-Rohr.

$$\alpha = -0{,}22° \ (\pm 0{,}04°), \qquad \left[\alpha\right]_{20°}^{680—730} : -8{,}6°.$$

4,180, 3,340 mg Subst.: 3,560, 2,840 mg CO_2, 0,850, 0,650 mg H_2O, 1,770 mg Ag. — 5,239 mg Subst.: 0,142 ccm N_2 (21°, 718 mm).

$C_8H_9O_4NAg_2$	Ber.	C 24,06	H 2,25	N 3,51	Ag 54,1
	Gef.	„ 23,23	„ 2,38		
	„	„ 23,19	„ 2,18	N 2,97	Ag 52,99.

Ag-Salz II; spez. Drehung: 60,4 mg in 1 ccm 6-proc. HCl, filtriert; 1 dm-Rohr.

$$\alpha = -1{,}0° \ (\pm 0{,}1°), \qquad \left[\alpha\right]_{20°}^{680—730} : -16{,}5° \ (\pm 1{,}5°).$$

3,902 mg Subst.: 3,444 mg CO_2, 0,820 mg H_2O, 2,070 mg Ag. — 4,679 mg Subst.: 0,152 ccm N_2 (20°, 720 mm).

Gef. C 24,07 H 2,35 N 3,59 Ag 53,05.

b) Aus Phäophorbid a (Versuchstabelle Nr. 8).

Ag-Salz I; spez. Drehung: 17 mg in 1,1 ccm 3-proc. HCl, filtriert; 1 dm-Rohr.

$$\alpha = -0{,}16° \ (\pm 0{,}04°), \qquad \left[\alpha\right]_{20°}^{680—730} : -10{,}6°.$$

4,844 mg Subst.: 4,374 mg CO_2, 1,151 mg H_2O, 2,554 mg Ag. — 3,286 mg Subst.: 0,091 ccm N_2 (30°, 723 mm).

Gef. C 24,60 H 2,66 N 2,97 Ag 52,73.

Bemerkungen zu der Mitteilung von R. H. Krieble und Alsoph H. Corwin „A Reinvestigation of the Configuration of Hemin“[1]);

von *H. Fischer* und *F. Endermann.*

(Eingelaufen am 10. Juli 1940.)

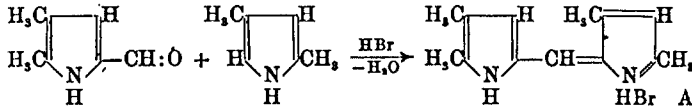
H. Fischer und Mitarbeiter haben die Struktur des Hämins auf synthetischem Wege in einwandfreier Weise festgelegt. Durch zahlreiche Synthesen wurde dies Resultat bestätigt, weiterhin wurde für Chlorophyll und Bilirubin die prinzipiell übereinstimmende Reihenfolge der Substituenten bestimmt und ebenfalls durch Synthesen erhärtet. Um so auffallender war es, daß neuerdings eine Untersuchung von R. H. Krieble und Alsoph H. Corwin aus „The Johns Hopkins University“ erschien, mit dem anspruchsvollen Titel: „Eine neue Untersuchung der Struktur des Hämins“. Die Autoren berufen sich darauf, daß auf Grund der Erfahrungen von Corwin und Andrews [Journ. Amer. Chem. Soc. 59, 1973 (1937)] die Synthese der Dipyrrylmethene über Tripyrrylmethane liefe und deshalb, da die Dipyrrylmethene durch sekundäre Spaltung dann entstünden, die Reihenfolge der Substituenten durch die Synthese nicht eindeutig festgelegt sei. U. a. finden wir in der Mitteilung den Satz: „Es ergab sich eine gewisse Unsicherheit in bezug auf die im Hämin vorliegende Konfiguration“.

Wenn auch, wie oben ausgeführt, durch zahlreiche Überführungen von Häminderivaten in Chlorophyllderivate und umgekehrt und Synthesen der Chlorophyllderivate sich immer wieder die Anordnung der Häminsubstituenten bestätigt hatte, schien es uns doch von Interesse zu sein, unsere Angaben über die isomeren Tetramethylpyrromethene,

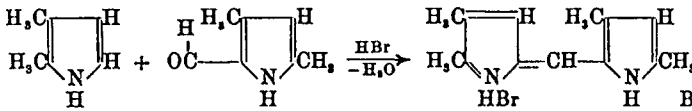
[1]) 97. Versammlung der Am. Chem. Soc. Baltimore, April 1939. Div. of Org. Chem. S. 55.

die als Ausgangsmaterial für Deuteroporphyrine dienen könnten, einer Nachprüfung zu unterziehen.

Seinerzeit war das Deuteroporphyrin IX von H. Fischer und A. Kirstahler[1]) durch Zusammenschmelzen von 5,5'-Dibrom-4,4'-dimethyl-pyrromethen-3,3'-dipropionsäure-hydrobromid[2]) und 4,5,3',5'-Tetramethyl-pyrromethen-hydrobromid in Bernsteinsäure bei 180—190° erhalten worden. Letzteres Pyrromethen kann synthetisiert werden aus 2,3-Dimethyl-5-formylpyrrol und 2,4-Dimethylpyrrol[3])



oder aus 2,4-Dimethyl-5-formylpyrrol und 2,3-Dimethylpyrrol[4]), wobei Bromwasserstoff als Kondensationsmittel dient.



Das Pyrromethen-hydrobromid A zeigt nach Umkrystallisieren aus Chloroform-Aceton einen Zersetzungspunkt von 217—218°, das Pyrromethen-hydrobromid B ebenfalls, der Mischschmelzpunkt gibt keinerlei Depression. Beide Körper sind also identisch, wobei die Lage der Doppelbindungen ohne Einfluß bleibt, eine Tatsache, die des öfteren bei Pyrromethenen beobachtet werden konnte (Mesomerie).

Nach A. H. Corwin[5]) sollen nun bei der Synthese dieses Pyrromethens noch zwei andere isomere Pyrromethene entstehen können, nämlich das 3,5,3',5'-Tetramethyl-pyrromethen-hydrobromid C und das 4,5,4',5'-Tetramethyl-pyrromethen-hydrobromid D.

---

[1]) A. 466, 178ff. (1928).

[2]) H. Fischer u. H. Andersag, A. 458, 135 (1927); H. Fischer u. K. Platz, A. 479, 31 (1930).

[3]) Diplomarbeit S. Süreya, Technische Hochschule München 1939.

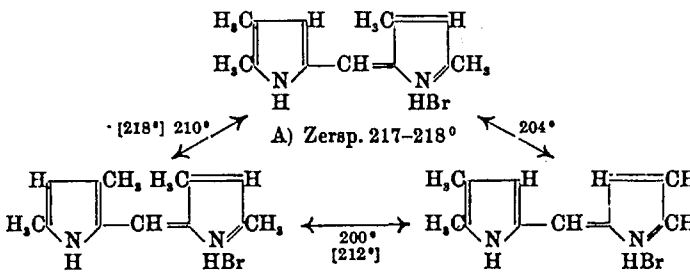
[4]) H. Fischer u. A. Kirstahler, A. 466, 181 (1928).

[5]) R. H. Krieble u. A. H. Corwin, a. a. O.

Vom Pyrromethen C war das Hydrobromid von uns bis jetzt noch nicht beschrieben worden, sondern nur die freie Base[1]). Es ist nunmehr isoliert worden[2]) und zeigt nach einmaligem Umkrystallisieren aus Chloroform-Aceton einen Zersetzungspunkt von 236—237°, nach 3-maligem Umkrystallisieren 248°. Es wurde sowohl aus 2,4-Dimethyl-5-formylpyrrol und 2,4-Dimethylpyrrol durch Kondensation mit Bromwasserstoff erhalten als auch aus 2,4-Dimethylpyrrol und Ameisensäure-Bromwasserstoff. Beide Pyrromethen-hydrobromide zeigen im Mischschmelzpunkt keinerlei Depression.

Das Pyrromethen-hydrobromid D kann erhalten werden aus 2,3-Dimethylpyrrol und 2,3-Dimethyl-5-formylpyrrol in Gegenwart von Bromwasserstoff, es hat nach Umkrystallisieren aus Chloroform-Aceton einen Zersetzungspunkt von 207—208°[3]).

Die Hydrobromide A (bzw. B), C und D geben unter sich im Mischschmelzpunkt Depression, was folgende Zusammenstellung zeigt. Die beobachteten Mischschmelzpunkte stehen jeweils neben dem Pfeil.



Die freien Basen der Pyrromethene A, C und D wurden ebenfalls isoliert. Wir fanden beim Pyrromethen A entgegen

---

[1]) H. Fischer u. J. Bäumer, Ber. 47, 3272 (1914).

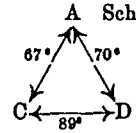
[2]) Diplomarbeit H. Gademann, Techn. Hochschule München 1940.

[3]) H. Fischer u. L. Nüssler, A. 491, 170 (1931). — Das Hydrobromid zeigt nach Umkrystallisieren aus Eisessig einen Zersetzungspunkt von 210° (korr. 213°).

der Angabe in der Literatur[1]) jetzt einen Schmelzpunkt von 83—84°. Behandelt man diese freie Base mit Bromwasserstoff, so erhält man wieder das Hydrobromid A mit dem Zersetzungspunkt von 218°.

Die freie Base des Pyrromethens C schmilzt bei 118°[2]), und zwar sowohl die freie Base des durch Kondensation von 2,4-Dimethyl-5-formylpyrrol mit 2,4-Dimethylpyrrol und Bromwasserstoff erhaltenen Hydrobromids C, als auch die des aus 2,4-Dimethylpyrrol und Ameisensäure-Bromwasserstoff gewonnenen Hydrobromids. Der Mischschmelzpunkt der freien Basen zeigt keinerlei Depression.

Die freie Base des Pyrromethens D war von uns bis jetzt noch nicht beschrieben, sie wurde nunmehr isoliert und zeigte einen Schmelzpunkt von 124—125°. Unter sich geben die freien Basen A, C und D im Mischschmelzpunkt deutlich Depression, was die folgende Übersicht zeigt. Die Mischschmelzpunkte stehen neben dem Pfeil.



Damit ist einwandfrei erwiesen, daß das von H. Fischer und A. Kirstahler dargestellte Pyrromethen-hydrobromid A ein einheitlicher Körper und kein Gemisch der Hydrobromide A, C und D ist. Wenn die freie Base des Pyrromethens A ein Gemisch der 3 isomeren Tetramethyl-pyrromethene wäre, dann müßte der Mischschmelzpunkt der freien Basen A + C, bzw. A + D oberhalb 84° liegen, weil die freien Basen C und D einen bedeutend höheren Schmelzpunkt besitzen. Der Mischschmelzpunkt zeigt jedoch deutlich Depression.

---

[1]) H. Fischer und A. Kirstahler, A. 466, 181 (1928). — Der Schmelzpunkt der freien Base war mit 115° angegeben. Ob es sich hier um einen Druckfehler handelt oder einen Schreibfehler, konnte nicht mehr festgestellt werden; aber mit der Reihenfolge der Substituenten hat ja dieser Irrtum nichts zu tun.

[2]) a. a. O.

Ein weiterer, indirekter Beweis für die Eindeutigkeit der Pyrromethene A und D ist die Umsetzung mit dem 5,5'-Dibrom-4,4'-dimethylpyrromethen-3,3'-dipropionsäure-hydrobromid. Man erhält aus dem Pyrromethen A in der Bernsteinsäureschmelze das Deuteroporphyrin IX. Sein Dimethylester schmilzt bei 220° und erwies sich mit dem aus Blutfarbstoff gewonnenen Dimethylester als vollkommen identisch[1]).

Die analoge Kondensation mit dem Pyrromethen D liefert das Deuteroporphyrin III. Der Dimethylester schmilzt bei 290° (korr.), zeigt also mit Deuteroporphyrin IX eine Schmelzpunktsdifferenz von 70°[2]).

Das Pyrromethen C würde bei analoger Kondensation das Deuteroporphyrin XIII liefern. Es ist bis jetzt von uns noch nicht synthetisiert worden.

Versuche.

4,5,3',5'-Tetramethyl-pyrromethen-hydrobromid A.

1,23 g 2,3-Dimethyl-5-formylpyrrol und 0,95 g 2,4-Dimethylpyrrol werden in 3 ccm Alkohol gelöst und mit 3 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure versetzt. Das Hydrobromid krystallisiert beim Reiben mit einem Glasstab unter gleichzeitiger Kühlung alsbald aus. Abfiltrieren, Waschen mit Aceton und Äther. Ausbeute 1,4—1,6 g. Zersetzungspunkt 209—210°, nach Umkrystallisieren aus Chloroform-Aceton karminrote prismatische Nadeln vom Zersetzungsp. 217—218°. Gibt mit dem aus 2,4-Dimethyl-5-formylpyrrol und 2,3-Dimethylpyrrol dargestellten Pyrromethen-hydrobromid keine Depression.

Der Mischschmelzpunkt mit dem 3,5,3',5'-Tetramethyl-pyrromethen-hydrobromid C (Zersetzungsp. 236—237°) liegt bei 210°, mit dreimal umkrystallisiertem Material vom Zersetzungsp. 248° bei 218°. Der Mischschmelzpunkt mit dem 4,5,4',5'-Tetramethyl-pyrromethen-hydrobromid D (Zersetzungsp. 207—208°) liegt bei 204°.

Die *freie Base* des Pyrromethens A wird erhalten durch Behandlung des Hydrobromids mit konz. Ammoniak über Äther. Gelbe, zum Teil derbe primatische Nadeln, Schmelzp. 83—84°. Umkrystallisierbar aus Äther–Petroläther. Der Mischschmelzpunkt mit dem 3,5,3',5'-Tetramethyl-pyrromethen C (Schmelzp. 118°) liegt bei 67°, mit dem 4,5,4',5'-Tetramethyl-pyrromethen D (Schmelzp. 124—125°) bei 70°.

---

[1]) H. Fischer u. A. Kirstahler, A. **466**, 180 (1928).

[2]) H. Fischer u. L. Nüssler, A. **491**, 164 (1931).

Löst man die freie Base in Chloroform und schüttelt mit Bromwasserstoffsäure durch, so erhält man nach dem Einengen der Chloroformlösung und Versetzen mit Aceton das Hydrobromid zurück, das nach Umkrystallisieren aus Chloroform-Aceton sich bei 217—218° zersetzt und mit obigem Hydrobromid keine Depression gibt.

3,5,3',5'-Tetramethyl-pyrromethen-hydrobromid C.

2,3 g 2,4-Dimethylpyrrol und 3 g 2,4-Dimethyl-5-formylpyrrol werden in 6 ccm Alkohol gelöst und mit 4 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure versetzt. Unter Reiben mit einem Glasstab und Kühlung krystallisiert das Hydrobromid aus. Ausbeute etwa 4,5 g. Nach dem Umkrystallisieren aus Chloroform-Aceton tiefrote Nadeln, Zersetzungspunkt 236—237°, nach weiterem zweimaligem Umkrystallisieren Zersetzungsp. 248°. Gibt mit dem aus 2,4-Dimethylpyrrol und Ameisensäure-Bromwasserstoff erhaltenen Hydrobromid keine Depression.

4,068 mg Subst. (bei 65° i. V. getr.): 8,294 mg CO_2, 2,194 mg H_2O. — 3,002 mg Subst.: 0,274 ccm N_2 (22°, 725 mm). — 3,654 mg Subst.: 1,310 ccm $^n/_{100}$-$AgNO_3$.

$C_{13}H_{17}N_2Br$ (281,21)	Ber.	C	55,52	H	6,09	N	9,96	Br 28,42
	Gef.	„	55,61	„	6,03	„	10,00	„ 28,65.

Der Mischschmelzpunkt mit dem 4,5,4',5'-Tetramethyl-pyrromethen-hydrobromid D (Zersetzungsp. 207—208°) liegt bei Verwendung von dreimal umkrystallisiertem Material bei 212°, bei 200° bei Verwendung von einmal umkrystallisiertem Hydrobromid D (Zersetzungsp. 236—237°).

Das 3,5,3',5'-Tetramethyl-pyrromethen schmilzt bei 118°. Der Mischschmelzpunkt mit dem 4,5,4',5'-Tetramethyl-pyrromethen D (Schmelzp. 124—125°) liegt bei 89°.

4,5,4',5'-Tetramethyl-pyrromethen D.

Das nach H. Fischer und L. Nüssler dargestellte und aus Chloroform-Aceton umkrystallisierte Pyrromethen-hydrobromid hat einen Zersetzungspunkt von 207—208°. Die freie Base, dargestellt analog Pyrromethen A, ist aus Äther-Petroläther umkrystallisierbar. Gelbe Prismen, Schmelzp. 124—125°.

3,920 mg Subst. (bei 65° i. V. getr.): 11,230 mg CO_2, 2,840 mg H_2O. — 3,183 mg Subst.: 0,410 ccm N_2 (24°, 725 mm).

$C_{13}H_{16}N_2$ (200,28)	Ber.	C	77,95	H	8,05	N 14,00
	Gef.	„	78,13	„	8,11	„ 14,10.

Überführung von Dehydro-bacterio-phäophorbid a in Chlorophyll a[1]);

von *Hans Fischer*, *Hellmuth Mittenzwei* und *Desider B. Hevér*.

(Eingelaufen am 1. August 1940.)

Meerwein und Schmidt[2]) haben schon vor längerer Zeit ein schonendes Verfahren der Reduktion von Carbonylgruppen durch Aluminium-alkoholate ausgearbeitet, eine Methode, die in den letzten Jahren auch bei den Sexualhormonen und den carotinoiden Ketonen mit Erfolg angewandt wurde[3, 4]). Neuerdings hat H. Lund[5]) durch Aluminium-isopropylat auch die Reduktion mehrfach ungesättigter Ketone in zahlreichen Fällen ausgeführt. Bei dieser Modifikation ist besonders wertvoll die Prüfung des Reaktionsverlaufes durch den Nachweis des entstehenden Acetons. Es lag nahe, diese Methode[6]) auf Pyrrole, Porphyrine, Chlorophylle usw., zu übertragen, soweit sie Oxogruppen besitzen. In der Pyrrolreihe traten unerwartete Komplikationen auf; nähere Mitteilung erfolgt demnächst.

Über Ergebnisse bei Phorbiden, Chlorinen und Porphyrinen berichten wir nunmehr. Prinzipiell neue Resultate wurden bei Chlorophyll b erzielt. Chlorophyll b, bzw. Phäophorbid b enthält ja einen Formylrest, eine Vinylgruppe und eine Ketogruppe im isocyclischen Ring, entsprechend folgender Formulierung:

---

[1]) 100. Mitteilung zur Kenntnis der Chlorophylle; 99. Mitteilung A. **545**, 140 (1940).

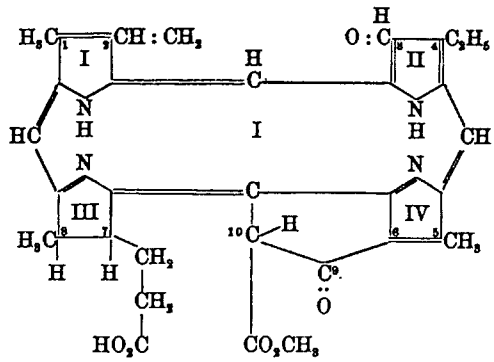
[2]) A. **444**, 221 (1925); vgl. auch Journ. prakt. Chem. **147**, 211 (1936).

[3]) A. Butenandt, K. Tscherning u. G. Hanisch, B. **68**, 2097 (1935).

[4]) P. Karrer u. U. Solmssen, Helv. Chim. Acta **18**, 477 (1935).

[5]) B. **70**, 1520 (1937).

[6]) Vgl. hierzu auch die Übersicht von Bersin in Z. Ang. **53**, 266 (1940).



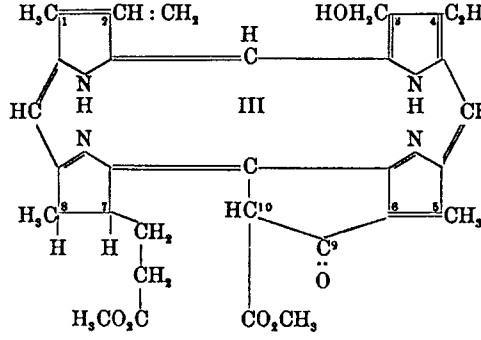
[II: in 2 statt $CH{=}CH_2$: C_2H_5]

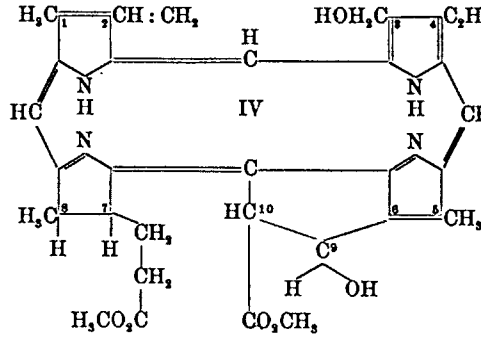
Bei der katalytischen Hydrierung im neutralen Medium mit Palladium als Katalysator entsteht ausschließlich die Mesoverbindung (II). Ebenso verhielt sich Pyrophäophorbid b[1]). Erst im ammoniakalischen Medium unter langandauernder Einwirkung von katalytisch erregtem Wasserstoff wird der Formylrest in 3 zur primären Alkoholgruppe hydriert und man kommt zum Meso-pyrophäophorbid b-3-methanol [in Formel III C_2H_5 statt $CH{=}CH_2$ in 2, 10-Stellung frei], wobei primär die Leukoverbindung entsteht. Bei der sekundären Oxydation treten dann unerfreuliche Nebenreaktionen ein, so daß die Gesamtausbeute mäßig ist. Bei Verwendung der neuen Reduktionsmethode mit Aluminiumisopropylat ließ sich die 3-Formylgruppe allein zur Oxymethylgruppe reduzieren. Bei Methylphäophorbid b [Dimethylester von (I)] verlief die Reaktion überaus glatt, und es konnte somit erstmalig Methylphäophorbid b-3-methanol (III) erhalten werden und als Nebenprodukt Spuren von 9-Oxy-desoxo-methyl-phäophorbid b-3-methanol (IV).

Es ist also unter Erhaltung der *Vinylgruppe* lediglich der Formylrest der Reduktion anheimgefallen und nur in geringem Ausmaß die Reduktion der Carbonylgruppe in 9-Stellung. Analog verhielt sich Meso-pyro-phäophorbid b-methylester. Bei kurzdauernder Reaktion bleibt die 9-Stellung intakt, und es entsteht das bereits bekannte *Meso-pyrophäophorbid b-methylester-3-methanol* vom Schmelzp. 226°. Misch-

[1]) H. Fischer u. W. Lautenschlager, A. 528, 9 (1937).

schmelzpunkt mit der gleichen Substanz, welche durch katalytische Hydrierung dargestellt war[1]), ergab keine Depression. Bei länger dauernder Einwirkung von Aluminiumisopropylat wird auch die Ketogruppe in 9 mitreduziert und es bildet sich *9-Oxy-desoxo-meso-pyrophäophorbid b-methylester-3-methanol*, das leider bis jetzt nicht krystallisierte.





Von den Rhodinen der b-Reihe wurde *Rhodin g_7-trimethylester* der Reduktion unterzogen, und es gelang die präparative Darstellung von *Rhodin g_7-trimethylester-3-methanol*, das ebenfalls zum erstenmal nun zugänglich ist, und das wohl zweifellos ohne Schwierigkeiten wieder in den Ringkörper des Phorbids (III) überführbar sein wird.

Spektroskopisch zeigen alle diese Körper den Absorptionstyp der a-Reihe, die Absorption der 9-Oxy-3-methanol-

[1]) A. 528, 9 (1937).

derivate ist gegenüber der der 3-Methanolkörper um etwa 10 mμ nach Blau verschoben.

Durch die Aluminium-alkoholat-Methode sind also nunmehr allgemein die Alkohole der b-Reihe zugänglich, ohne daß die Vinylgruppe in Mitleidenschaft gezogen wird, und für weitere Synthesen ist verhältnismäßig leicht zugängliches Ausgangsmaterial vorhanden. Daß die 3-Methanolgruppe zum Beispiel nach Oppenauer[1]) wieder rückwärts zum Formylrest abgewandelt werden kann, unterliegt wohl kaum einem Zweifel. Versuche nach dieser Richtung sind im Gange.

Von großem Einfluß auf den Reduktionserfolg mit Aluminiumisopropylat ist das verwendete Aluminium. Mit reinstem Aluminiumisopropylat gelingt die Reduktion der 3-Formylgruppe und der 2-Acetylgruppe im allgemeinen glatt. Bei Phäophorbid a und Meso-phäophorbid a, bei denen es sich um die Reduktion der 9-Ketogruppe handelt, erfolgt sie unter diesen Bedingungen praktisch nicht, erst bei Verwendung von technischem Aluminium konnte in minimaler Ausbeute 9-Oxy-desoxo-methyl-phäophorbid a spektroskopisch nachgewiesen werden.

Daß die Anwesenheit von Kupfer (welches im Verlauf der Reduktion ein Komplexsalz bildet) oder anderer Metalle katalytisch wirkt, konnte dadurch bewiesen werden, daß die Reduktion des Zinksalzes von Phäophorbid a erfolgreicher war. Krystallisation des 9-Oxy-körpers gelang allerdings auch nicht.

Im allgemeinen zeigen fast sämtliche dargestellten sekundären Alkohole schlechte Krystallisationsfähigkeit, die Isolierung der Reaktionsprodukte war meist mit großen Schwierigkeiten begleitet und deshalb nicht immer möglich. Doch konnten interessante spektroskopische Vergleiche der durch Chromatographie gereinigten Produkte gezogen und Gesetzmäßigkeiten bei Spektralverschiebungen erhärtet werden, wie im Versuchsteil bei den einzelnen Körpern näher beschrieben ist.

9-Ketogruppen reagieren etwas leichter, wenn im Molekül noch eine weitere hydrierbare Gruppe (z. B. die 2-Acetyl- oder 3-Formylgruppe) anwesend ist. 9-Oxy-körper

[1]) Recueil Trav. Chim. Pays-Bas 56, 137 (1937). Vgl. auch Bersin, a. a. O.

bilden sich dann immer in geringer Menge als Nebenprodukte, die meistens nur spektroskopisch erfaßt werden konnten.

Besser reagieren *Porphyrine.* Aus Phäoporphyrin a_5-dimethylester konnte *9-Oxy-desoxo-phäoporphyrin a_5-dimethylester* gewonnen und seine Identität mit dem gleichen Material anderer Darstellung[1]) bewiesen werden.

Bei *Pyrophäophorbid a-methylester* gelingt die Reduktion zu *9-Oxy-pyro-methylphäophorbid a* nahezu quantitativ. Im Chromatogramm des Reaktionsproduktes war Ausgangsmaterial nur noch in Spuren vorhanden. Nur das schlechte Krystallisationsvermögen des Rohproduktes, bzw. dessen leichte Löslichkeit in den zuerst anfallenden Mutterlaugen, setzt die Ausbeute auf etwa 50 Proc. herab. Der Körper krystallisiert zuletzt sehr gut in seidigen Nadeln vom Schmelzp. 245°.

Daß die Reduktion der Ketogruppe in 9 hier in der a-Reihe so außerordentlich leicht gelingt, ist einigermaßen überraschend; dies muß mit dem Fehlen der Carbmethoxygruppe in 10-Stellung zusammenhängen. In der b-Reihe treten die gleichen Verhältnisse auf.

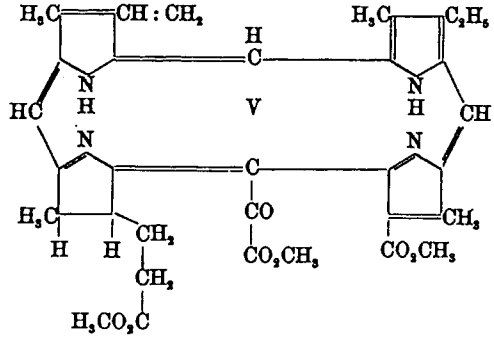
Im praktischen Teil sind wegen der besseren Krystallisationsfähigkeit ausschließlich Ester beschrieben. Es wurden jedoch auch Versuche mit freien Säuren unternommen, ohne daß bisher im Reaktionsverlauf zwischen beiden ein Unterschied festgestellt werden konnte.

Wie zu erwarten, verhalten sich *Chlorine* gegenüber Aluminium-isopropylat vollkommen passiv, da sie keinen Angriffspunkt bieten. Bei Verwendung von technischem Aluminium bildet sich lediglich in geringer Menge Komplexsalz. Verläuft die Reaktion normal, soll technisches Aluminium daher möglichst vermieden werden, da die als Nebenprodukte entstehenden Komplexsalze die Ausbeuten herabsetzen und die Reindarstellung erschweren.

Bemerkenswert verlief die Hydrierung von *Purpurin 7-trimethylester* (V):

---

[1]) H. Fischer u. J. Hasenkamp, A. 515, 161 (1935).



Einwandfrei konnte hier die Bildung von Aceton mit 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazin nachgewiesen werden. Es muß also eine hydrierbare Ketogruppe vorliegen, bzw. Reaktion eingetreten sein. Leider ließ sich das entsprechende Reduktionsprodukt nicht isolieren. Es bildete sich lediglich als Nebenprodukt ein Porphyrin, dessen Salzsäurezahl und Spektrum mit *Vinyl-rhodoporphyrin* übereinstimmt, wogegen der Schmelzpunkt starke Differenz aufweist (220°, Vinyl-rhodoporphyrin 276°). Hiernach kann es sich kaum um Vinyl-rhodoporphyrin handeln. Auf Grund vor kurzem erhaltener Resultate[1]) ist es wahrscheinlich, daß, falls bei V tatsächlich die Glycolsäure sich gebildet hat, sofort in 6 Laktonisierung unter Methylalkoholabspaltung eingetreten ist.

Neben der 3-Formylgruppe reagiert am besten die 2-Acetylgruppe, gleichgültig, ob es sich dabei um Porphyrine oder Phorbide handelt.

In guter Ausbeute ist aus *Oxo-phäoporphyrin a_5-diester* der *2, α-Oxy-phäoporphyrin a_5-dimethylester* darstellbar, welcher sich identisch mit dem früher[2]) auf anderem Wege dargestellten Körper erwies. Als Nebenprodukt entsteht auch hier 2, α-Oxy-9-oxy-desoxo-phäoporphyrin a_5-diester, dessen Spektrum ermittelt werden konnte. Damit ist eine neue Möglichkeit der Synthese des Protochlorophylls[3,4,2])

[1]) Vgl. hierzu H. Fischer u. M. Strell, A. 543, 149 (1940).

[2]) H. Fischer u. A. Oestreicher, H. 262, 262 (1940).

[3]) Vgl. H. Fischer, H. Mittenzwei u. A. Oestreicher, H. 257, IV (1939).

[4]) Vgl. H. Fischer, A. Oestreicher u. A. Albert, A. 538, 128 (1939).

gegeben, da sich aus 2,α-Oxy-phäoporphyrin a_5 durch Wasserabspaltung im Hochvakuum Vinyl-phäoporphyrin a_5 gewinnen läßt, dessen Magnesiumkomplexsalz und Phytolester Protochlorophyll ist. Da Bacterio-chlorophyll leicht in Oxo-phäoporphyrin a_5 übergeht, könnte Bacterio-chlorophyll ohne weiteres in Protochlorophyll übergeführt werden. Enzymatische Versuche in dieser Richtung sollen gelegentlich unternommen werden.

Auch *Oxo-chloroporphyrin e_6-triester* konnte in guter Ausbeute zu *2,α-Oxy-chloroporphyrin e_6-trimethylester* reduziert werden, dessen Identität mit anderem Material[1]) durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt (beide 247°) festgestellt wurde.

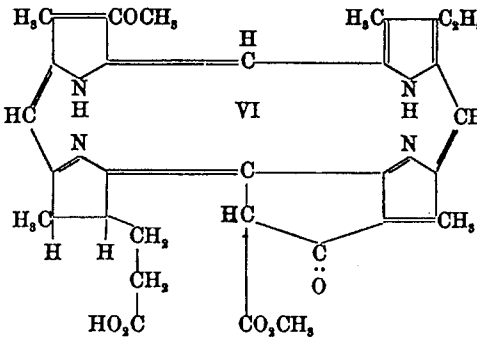
Zur Darstellung des Ausgangsmaterials, des Oxo-chloroporphyrins e_6 wurde Acetyl-chlorin e_6-triester mit Ameisensäure–Eisen in bekannter Weise oxydiert. Die Dehydrierung zum Porphyrin gelang in glatter Reaktion; genau wie die Vinylgruppe in anderen Fällen, bleibt hier auch die Acetylgruppe intakt.

Die bisher angeführten Versuche gaben einen Gesamtüberblick über die Möglichkeiten, Chlorophyllderivate mit Aluminium-isopropylat zu hydrieren. Wichtig war jedoch vor allem die Hydrierung der Derivate aus *Bacterio-chlorophyll*, die auf Grund der vorangegangenen Erfahrungen nunmehr in Angriff genommen werden konnten.

Wie früher mitgeteilt besitzt Bacterio-chlorophyll zwei labile Wasserstoffatome, vermutlich in 3,4-Stellung (bei Bacterio-phäophorbid und Bacteriochlorin ist der Nachweis erbracht)[2]). Diese Wasserstoffatome sind leicht dehydrierbar und unter Abspaltung von Magnesium und Phytol gelangt man letzten Endes zum *2-Desvinyl-2-acetyl-phäophorbid* (VI). Diesen Körper, der seinem Ursprung gemäß auch als Dehydro-bacterio-phäophorbid a bezeichnet wird, konnten H. Fischer, W. Lautsch und K. H. Lin[3]) teilsynthetisch aus Phäophorbid a darstellen.

[1]) Vgl. Anm. 2, S. 159.

[2]) H. Fischer u. H. Mittenzwei, veröffentlicht bei H. Fischer u. H. Wenderoth, A. 537, 170 (1939). [3]) A. 534, 1 (1938).



VI

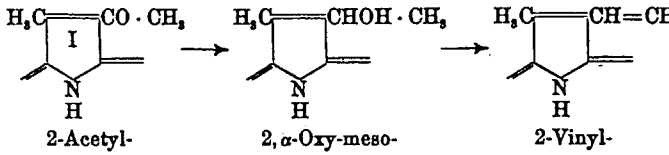
[VII: in 2 $CHOH \cdot CH_3$ in 7: Propionsäuremethylester]

Dieses teilsynthetische Produkt, sowie das aus natürlichem Bacterio-chlorophyll gewonnene, wurde dem neuen Reduktionsverfahren unterzogen. Als Hauptprodukt konnte *2,α-Oxy-meso-phäophorbid a-methylester* (VII) zum ersten Male in reinem krystallisierten Zustand isoliert werden. Er schmilzt bei 224—225°, und zwar stimmten die Ester aus synthetischem und aus natürlichem Acetylphäophorbid a restlos überein. Die Spektren sind identisch, ebenso die Salzsäurezahl. Der Mischschmelzpunkt ergab keine Depression und eine Debye-Scherrer-Vergleichsaufnahme, die wir den Herren Siedel und Plieninger verdanken, konnte die Identität weiter erhärten. Als Nebenprodukt trat in beiden Fällen wieder in geringem Ausmaß *2,α-Oxy-meso-9-oxy-desoxy-methyl-phäophorbid a* auf. Es war also wieder in 9-Stellung die Ketogruppe in die des sekundären Alkohols übergeführt worden. 2,α-Oxy-meso-phäophorbid a-methylester war schon früher in unreinem Zustand, nämlich im Gemisch mit decarboxyliertem Material und daher nicht krystallisiert, erhalten worden[1]), durch Einwirkung von Eisessig–Bromwasserstoff und nachfolgender Hydrolyse mit 20-proc. Salzsäure aus Phäophorbid a. Letztere Methode ist eben viel eingreifender und der Fortschritt durch die Aluminiumisopropylat-Methode ist überzeugend.

2,α-Oxy-methylphäophorbid a spaltet im Hochvakuum Wasser ab, und es tritt dabei eindeutiges Phäophorbid a-

[1]) H. Fischer u. J. Hasenkamp, A. 519, 42 (1935).

Spektrum auf. Die für 2-Acetyl- oder auch Bacterioderivate wichtige Reaktionsfolge ist folgende:



2-Acetyl- 2,α-Oxy-meso- 2-Vinyl-

Der aus „natürlichem" 2-Desvinyl-2-acetyl-chlorin e_6-trimethylester nach der Reduktion erhaltene *2,α-Oxy-meso-chlorin e_6-trimethylester* konnte ebenfalls isoliert werden und durch Salzsäurezahl, Lösungsfarbe, Spektrum, Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt, Analyse und Röntgenaufnahme mit dem „synthetisch" aus Chlorin e_6 erhaltenen Körper[1]) einwandfrei identifiziert werden.

Die α-Oxy-körper bilden somit neben den Acetylderivaten eine neue Brücke zwischen Chlorophyll a und Bacteriochlorophyll. Durch Wasserabspaltung der „analytischen" α-Oxyverbindungen im Hochvakuum zu Chlorin e_6-triester konnte eine weitere wichtige Zwischenstufe in der nun folgenden Übersicht der bestehenden Übergänge dargestellt werden:

Phäophorbid a ⇄ Chlorin e_6 ⇄ 2,α-Oxy-chlorin e_6
⇄ 2-Acetyl-chlorin e_6 ⇄ Dehydro-bacterio-phäophorbid a.

Da Phäophorbid a bereits in Chlorophyllid a von uns[2]) reversibel übergeführt ist und von Phäophorbid aus auch in Phäophytin, bzw. Chlorophyll[3]), ist damit der endgültige Beweis geliefert für die vollständige Übereinstimmung der Konstitution von Dehydro-bacterio-phäophorbid a und Chlorophyll a. Noch steht der definitive Beweis aus, daß bei der Dehydrierung von Bacterio-chlorophyll keine Konstitutionsänderung eintritt. Angesichts der großen Labilität von Bacterio-chlorophyll halten wir dies nicht für gänzlich ausgeschlossen. Wir sind weiter damit beschäftigt, den Acetylrest im Bacterio-chlorophyll in die Vinylgruppe, was mit

[1]) H. Fischer, W. Lautsch u. K. H. Lin, a. a. O.
[2]) H. Fischer u. G. Spielberger, A. 510, 156 (1934).
[3]) H. Fischer u. S. Goebel, A. 524, 296 (1936).

Hilfe der Aluminium-isopropylat-Methode nach orientierenden Versuchen gelungen ist, abzuwandeln. Hierüber wird bald berichtet. Selbstverständlich sind auch weitere Hydrierungsversuche bei allen einschlägigen Phorbiden und Chlorinen zwecks Überführung in Bacterio-Körper im Gange.

Für diese Untersuchungen standen Mittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft) zur Verfügung. Wir danken auch hier bestens.

Versuche.

Allgemeines:

a) Darstellung von Aluminium-isopropylat.

Käuflicher Isopropylalkohol wird über gebranntem Kalk 4 Stunden lang unter Rückfluß gekocht und dann destilliert. In einem 2-Liter-Kolben wird dann 1 Liter des erhaltenen trocknen Alkohols mit 55 g reinster Aluminiumfolie unter Zusatz von etwa 0,2 g $HgCl_2$ am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Wird die Wasserstoffentwicklung zu stürmisch, so muß gekühlt werden; die Erhitzung am Wasserbad wird so lange fortgesetzt, bis das Metall vollständig gelöst ist. Bei 70° Wasserbadtemperatur läßt man das Alkoholat unter Feuchtigkeitsausschluß über Nacht stehen und dekantiert vom sich absetzenden Schlamm rasch in eine Kapselflasche. Nach Verdünnen der Lösung mit 1 Liter Isopropylalkohol erhält man eine einmolare Lösung, die unter gutem Verschluß längere Zeit haltbar ist und mit welcher alle beschriebenen Reaktionen ausführbar sind. Die sich beim Abkühlen am Boden ausscheidenden Krystalle können durch Erwärmen wieder in Lösung gebracht werden; oft ist es jedoch vorteilhaft, bei besonders hartnäckig verlaufenden Reaktionen, oder bei Verwendung anderer Lösungsmittel als Isopropylalkohol eine Aufschlämmung dieser Krystalle zu verwenden. Trocknes, käufliches Aluminium-isopropylat hat sich als weniger geeignet erwiesen.

Bei Verwendung von technischem Aluminium für die Isopropylatdarstellung entstehen bei der Hydrierung unerwünschte Komplexsalze (Kupfer), welche die Ausbeute herabsetzen und die Reindarstellung erschweren. In manchen Fällen aber, wie z. B. bei Phäophorbid a, gelingt die Reduktion der Ketogruppe im isocyclischen Ring nur in Anwesenheit von Kupfer- oder Zinksalzen.

b) Ausführung der Reduktion.

Vorversuche werden in Mengen von 10—50 mg Chlorophyllsubstanz in einem 20—50 ccm großen Mikroschliff-

kölbchen mit aufgesetztem Mikroschliffkühler [Allihn-(Kugel-)Kühler] ausgeführt. Die Substanz wird, wenn möglich, zuerst in wenigen ccm absolutem Isopropylalkohol gelöst, dann mit 5—10 ccm Alkoholatlösung versetzt und am Wasserbad erhitzt. Schwer lösliche Substanzen (Porphyrine) löst man am besten in Benzol und versetzt die Lösung mit einer Aufschlemmung von Alkoholatkrystallen in Isopropylalkohol. Auch bei Phorbiden hat sich dieses Verfahren sehr gut bewährt.

Der Innenteil des Kugelkühlers ist mit Raschig-Ringen gefüllt, das offene Ende mit Thermometer und einem kleinen Knierohr mit Schliff versehen, welches die Anbringung eines Mikrodestillationskühlers (Liebig-Kühler) ermöglicht. Geeignete Biegung des Kniees gestattet, diesen Kühler durch Drehen im Schliffansatz entweder als Rückfluß- oder Abflußkühler zu benützen. Der Kühlmantel des ersten Kühlers ist zu ungefähr $^2/_3$ mit Methanol gefüllt; durch die untere Seitenöffnung führt man zweckmäßig eine dünne Kapillare ein. Ein mit Bombe oder Gasometer durchgeführter schwacher Luftstrom hält den, durch den Isopropylalkohol-Dampf erhitzten Methylalkohol im gleichmäßigen Sieden. Das obere Seidenrohr ist, zur Kondensation der Methanoldämpfe, mit einem Rückflußkühler verbunden. Dieses Kühlersystem erlaubt die Dämpfe des Isopropylalkohols größtenteils zu kondensieren, während ein Gemisch von Aceton und Alkohol abdestilliert. Um bei kleinen Ansätzen ein totales Verdampfen zu vermeiden, wird der Liebig-Kühler zuerst als Rückflußkühler benutzt, durch zeitweiliges Neigen kann dann die jeweils gebildete Menge Aceton abdestilliert werden.

Das Fortschreiten, bzw. der Endpunkt der Reaktion ist leicht mit Hilfe einer Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in Salzsäure (1 g in 1 Liter $^n/_2$-Salzsäure) zu erkennen. 5 ccm dieses empfindlichen Ketoreagenses geben mit wenigen Tropfen des Destillats einen gelben Niederschlag, wenn noch Aceton vorhanden ist. Die Hydrierung ist beendet, wenn kein Aceton mehr auftritt. Da die Reaktion nach dem Gleichgewicht

$$R_1.CO.R_2 + CH_3.CHOH.CH_3 \rightleftarrows R_1.CHOH.R_2 + CH_3.CO.CH_3$$

verläuft, ist eine rasche und quantitative Entfernung des Acetons notwendig, um eine möglichst gute Ausbeute zu erzielen.

Außer durch die beschriebene Apparatur wird diese Bedingung unterstützt, wenn man gleichzeitig im Reaktionskölbchen durch einen seitlichen Ansatz ein inaktives Gas (Stickstoff) einleitet. Das Aceton wird dadurch sofort bei der Bildung mitgerissen; dieser Kunstgriff hat sich sogar bei kleinen Ansätzen als unentbehrlich erwiesen, bei größeren erübrigt er für das präparative Arbeiten die etwas komplizierte Versuchsanordnung; es genügt ein normaler Rückflußkühler. Der Nachweis von Aceton wird jedoch dadurch erschwert, manchmal unmöglich gemacht. Die Anwendung des Kühlersystems ist daher dann notwendig, wenn Aceton nachgewiesen werden soll, z. B. bei Untersuchung auf Ketogruppen.

Nach Beendigung der Reaktion wird die erhaltene Farbstofflösung in Äther gegossen und durch Schütteln mit 1-proc. Salzsäure der Alkohol und überschüssiges Aluminiumsalz entfernt. Die ätherische Lösung wird dann in der üblichen Weise mit Salzsäure von wechselnder Konzentration fraktioniert, die Auszüge werden in frischen Äther überführt und nach dem Einengen chromatographisch gereinigt.

c) Anwendungsbereich der Methode bei Chlorophyll a- und b-, sowie Bacterio-chlorophyll-Derivaten.

Zur Reduktion mit Aluminium-isopropylat eignen sich in der Chlorophyllreihe in erster Linie alle Körper mit Acetylgruppe in 2-Stellung, die zur 2,α-Oxygruppe reduziert wird. Also sämtliche *Oxoporphyrine* und vor allem *Bacterio-* und *3,4-Dehydro-bacterio-Derivate*. Auch die *3-Formylgruppe* der b-Derivate ist leicht zur Methanolgruppe reduzierbar. Das Verhalten der Ketogruppe in 9-Stellung am isocyclischen Ring ist nicht einheitlich. *Phäophorbide* der a- und b-Reihe reagieren äußerst schwer, und meistens nur in Anwesenheit von Kupfer- oder Zinksalzen gelingt es, die Bildung der entsprechenden 9-Oxy-körper nachzuweisen. Die

Ausbeuten sind äußerst gering. Bei *Pyrokörpern*, also in 10-Stellung decarboxylierten Phäophorbiden, läßt sich hingegen die 9-Ketogruppe leicht und mit guten Ausbeuten reduzieren. Ist gleichzeitig eine 2-Acetyl- oder 3-Formylgruppe vorhanden, so reagieren — analog den Verhältnissen bei der Oxim-Darstellung — zuerst diese, dann, bei längerer Einwirkung auch die Ketogruppe. Die Trennung der Gemische erfolgt am besten auf chromatographischem Wege, da die Salzsäure- bzw. Extraktionszahl, fast aller dargestellten Carbinole nicht eng begrenzt ist. Auch die Krystallisationsfähigkeit dieser Körper ist sehr gering. Ein unterschiedliches Verhalten von freien und veresterten Derivaten konnte nicht festgestellt werden.

Spezieller Teil.

Folgende Substanzen wurden der Reduktion unterworfen:

Methylphäophorbid a.

Hydriert man Methylphäophorbid a mit einer Aluminium-isopropylat-Lösung aus technischem Aluminium, so entsteht in sehr geringer Menge *9-Oxydesoxo-methylphäophorbid a* (1,3,5,8-Tetramethyl-4-äthyl-2-vinyl-9-oxy-10-carbmethoxy-phorbin-7-propionsäuremethylester). Es wird der ätherischen Lösung des Reaktionsproduktes mit 6—8-proc. Salzsäure entzogen und in frischen Äther überführt. Im Restäther verbleibt Ausgangsmaterial und Kupferkomplexsalz. Verunreinigungen werden durch chromatographische Reinigung in ätherischer Lösung an einer Talkumsäule entfernt. Die untere, grüne Zone enthält reines *9-Oxy-desoxo-methylphäophorbid a* und hat folgendes Spektrum in Pyridin-Äther:

I. 678,2—637,5; 657,8 Ia. 623,0 (Max.); II. 605,2—593,5; 599,3
III. 555,5—547,5; 551,5 IV. 532,0—523,3; 527,6 V. 514,9—480,0; 497,4
VI. 453,0 (Max.); End.-Abs. 445.

Reihenfolge der Intensitäten: I, V, II, IV, III, VI, Ia.

Das Spektrum zeigt also deutliche Blauverschiebung gegenüber dem des Ausgangsmaterials, ist sogar um einige mμ mehr nach Blau verschoben als Mesophäophorbid a und weist interessanterweise eine schwache Ia-Bande auf.

Bei Verwendung von reinstem Aluminium-isopropylat verläuft die Hydrierung negativ. Freies Phäophorbid a verhält sich ganz analog dem Ester.

Methylphäophorbid a — Zinkkomplexsalz.

Das Komplexsalz wird in Benzol gelöst und mit einem Überschuß von reinstem Aluminium-isopropylat (Aufschlämmung) etwa 12 Stunden am Wasserbad gekocht. Nach Überführen in Äther wird mit 20-proc. Salzsäure entzinkt und das Phäophorbid gleichzeitig in frischen Äther überführt. Mit 6—8-proc. Salzsäure läßt sich dann das gebildete *9-Oxy-desoxo-methylphäophorbid a* herausfraktionieren. Nach Nachverestern mit Diazomethan wird wie oben weiter verarbeitet. Die Ausbeute beträgt etwa 5 Proc. Krystallisation gelang bisher nicht.

Meso-methylphäophorbid a.

Bei Verwendung von reinem Aluminium-isopropylat erfolgt auch nach langer Reaktionsdauer keine Hydrierung. Das Reaktionsprodukt zeigt spektroskopisch unverändertes Ausgangsmaterial; auch die chromatographische Analyse führt zu denselben Ergebnissen.

Methyl-pyrophäophorbid a.

Die Hydrierung gelingt in wenigen Stunden nahezu quantitativ, wie durch Entnahme von Spektralproben erkennbar ist. Nach Überführung des Reduktionsproduktes in Äther wird mit 10-proc. Salzsäure die Hauptmenge des gebildeten *9-Oxy-desoxo-methylpyrophäophorbid a* der Lösung entzogen, dann wird mit 12-proc. Salzsäure so lange fraktioniert, bis eine spektroskopische Probe Beimengung von Ausgangsmaterial durch Rotverschiebung anzeigt. Die ätherischen Fraktionen werden nachverestert und nach dem Neutralwaschen auf wenige ccm eingeengt. Man chromatographiert über Tonerde und entwickelt mit Äther. Verunreinigungen bleiben dabei am oberen Teil der Säule haften. Auch der Restäther enthält noch beträchtliche Mengen des 9-Oxy-Körpers, der ebenfalls durch Chromatogramm in reiner Form gewonnen werden kann. Die Ausbeute beträgt etwa 50 Proc. Der Körper krystallisiert nach längerem Stehen aus Äther in langen seidigen Nädelchen vom Schmelzp. 245°[1]).

Zur Analyse wurde 2-mal mit Äther aus der Hülse extrahiert und mit Methanol gefällt.

---

[1]) Falls nicht anders bezeichnet, wurden sämtl. hier angegebenen Schmelzpunkte im Apparat nach Kofler bestimmt.

4,161 mg Subst. (bei 110° i. Hochv. getr.): 2,602 mg H_2O, 11,413 mg CO_2. — 3,291 mg Subst.: 0,307 ccm N_2 (29°, 720 mm). — 4,335 mg Subst.: 2,070 mg AgJ.

$C_{34}H_{40}O_3N_4$ (552,69)	Ber.	C 73,88	H 7,29	N 10,14	OCH_3 5,61
	Gef.	„ 74,81	„ 7,00	„ 10,12	„ 6,31.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. 669,2—637,7: 653,4 Ia. 623,1 (Max.); II. 604,5—591,4; 597,9
III. 554,0—546,0; 550,0 IV. 528,0 (Max.); V. 513,9—483,1; 498,5
VI. 459,1 (Max.); End.-Abs. 449.

Reihenfolge der Intensitäten: I, V, II, III, IV, VI, Ia.

Chlorin e_6-trimethylester.

Selbst bei 20 Stunden langer Reaktion konnte kein Aceton nachgewiesen werden. Die Fraktionierung der ätherischen Lösung mit Salzsäure ergibt Ausgangsmaterial und bei Verwendung von technischem Aluminium-isopropylat Kupferkomplexsalz, das spektroskopisch identifiziert werden konnte. Auch das Chromatogramm des Reaktionsproduktes über Tonerde wies keine anderen Reduktionsprodukte auf. Damit ist bewiesen, daß keine anderen Gruppen als Ketogruppen im Molekül angegriffen werden.

Methylphäophorbid b.

Das Hydrierungsprodukt erweist sich als ein Gemisch von *Methylphäophorbid b-3-methanol* und *9-Oxy-desoxomethylphäbphorbid b-3-methanol.* Der ätherischen Lösung wird der 2. Körper in äußerst geringer Menge mit 6-proc. Salzsäure entzogen, 6—8-proc. Salzsäure entzieht eine Zwischenfraktion und 8—14-proc. Salzsäure *Methylphäophorbid b-3-methanol.*

Dieser Körper krystallisiert beim Einengen der ätherischen Lösung in rhombischen Platten aus. Er schmilzt bei 300° noch nicht. Beim Erhitzen auf dieser Temperatur tritt zum größten Teil Verkohlung ein, der Rest zeigt unverändertes Spektrum.

Zur Analyse wurde 3-mal aus Aceton-Methanol umkrystallisiert.

3,962 mg Subst. (bei 60° i. Hochv. getr.): 2,095 mg H_2O, 10,063 mg CO_2. — 3,588 mg Subst.: 0,287 ccm N_2 (21°, 718 mm). — 4,134 mg Subst.: 3,226 mg AgJ.

$C_{36}H_{38}O_6N_4$ (622,32)	Ber.	C 69,41	H 6,15	N 9,00	$2OCH_3$ 9,96
	Gef.	„ 69,27	„ 5,92	„ 8,77	„ 10,31.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. 688,6—646,5; 667,5 II. 614,0—602,7; 608,3 III. (sehr schwach);

IV. 541,3—529,7; 535,5 V. 526,1—490,2; 508,1 End-Abs. 444.

Reihenfolge der Intensitäten: I, V, II, IV, (III).

Die Farbe im Äther ist grün mit bräunlichem Stich. Das Spektrum ist gegenüber dem vom Rhodin g_7-3-methanol etwas nach Rot verschoben.

Durch die Hydrierung der Formylgruppe zur Methanolgruppe verschwindet das charakteristische „zusammengedrückte" b-Spektrum und wird „auseinandergezogen", also dem Spektrum der a-Körper ähnlich, doch nicht ganz identisch, wie es bei totaler Hydrierung zur 3-Methylgruppe der Fall ist.

9-Oxy-desoxy-methylphäophorbid b-3-methanol entsteht in so geringer Menge, daß eine reine spektroskopische Probe nach dem notwendigen Chromatogramm nicht erhalten werden konnte. Das Rohprodukt zeigt jedoch gegenüber dem Spektrum des Hauptkörpers deutliche Blauverschiebung.

Rhodin g_7-trimethylester.

Bei der Hydrierung erhält man in etwa 50-proc. Ausbeute *Rhodin g_7-trimethylester-3-methanol*, welches aus Äther mit 6—10-proc. Salzsäure extrahiert und nach Verdünnen in frischen Äther überführt wird. Stärkere Salzsäure nimmt noch vorhandenes Ausgangsmaterial mit. Die ätherische Lösung wird in üblicher Weise mit Diazomethan nachverestert und dann eingeengt. Das *3-Methanol-rhodin* scheidet sich in kompakten, sternförmig gruppierten Nadeln aus und wird am besten aus Äther durch Extraktion aus der Hülse umkrystallisiert.

Zur Analyse muß vorhandener Krystalläther i. Hochv. bei 110° entfernt werden. Schmelzp. 184—186°.

3,710 mg Subst. (bei 110° i. Hochv. getr.): 9,200 mg CO_2, 2,290 mg H_2O. — 2,987 mg Subst.: 0,206 ccm N_2 (24°, 715 mm). — 4,963 mg Subst.: 5,281 mg AgJ.

$C_{37}H_{42}O_7N_4$ (654,37) Ber. C 67,80 H 6,42 N 8,55 $3OCH_3$ 14,20
Gef. „ 67,63 „ 6,91 „ 7,48 „ 14,06.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. 682,5—645,1; 663,8 II. 615,0—599,4; 607,2 III. 563,0—555,8; 559,4
IV. 539,3—530,6; 534,9 V. 518,1—486,8; 502,4 End-Abs. 441.

Reihenfolge der Intensitäten: I, V, II, IV, III.

Das Spektrum zeigt ausgesprochenen a-Typ, ist jedoch gegenüber Chlorin e_6 noch etwas „zusammengedrückt", so daß es zwischen den Spektren von Rhodin g_7 und Chlorin e_6 zu liegen kommt.

Meso-pyrophäophorbid b-methylester.

Bei der Reduktion entstehen *Meso-pyrophäophorbid b-methylester-3-methanol* und *9-Oxy-desoxo-meso-pyrophäophorbid b-methylester-3-methanol.* Durch Entnahme spektroskopischer Proben läßt sich die Reaktion leicht verfolgen. In der ersten Viertelstunde bildet sich fast ausschließlich nur der 3-Methanolkörper, bei längerer Einwirkung des Aluminiumisopropylats (etwa 2—4 Stunden) wird dann auch die 9-Stellung hydriert.

Nach Überführen in Äther wird das 9-Oxy-desoxo-meso-pyrophäophorbid b-methylester-3-methanol mit 8—10, dann 10—12-proc. Salzsäure extrahiert. Nach Wiedereinführen in Äther, Waschen und Trocknen wird eingeengt und über Tonerde oder Talkum chromatographiert. Beim Entwickeln mit Äther–Aceton (3 : 1) läßt sich das Derivat als unterste Zone in reiner Form gewinnen.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. 657,7—627,9; 642,7 Ia. 512,5 (Max.); II. 594,8—580,5; 587,6
III. etwa 542,5; IV. 531,1—525,6; 528,3 V. 514,5—483,3; 498,9 End-Abs. 456.

Reihenfolge der Intensitäten: I, V, IV, II, III, Ia.

Der Absorptionstyp gleicht jenem der a-Reihe, das Spektrum ist dem vom 9-Oxy-pyrophäophorbid a durchaus ähnlich. Die Farbe in Äther ist olivgrün mit schwach bräunlichem Stich.

Bei kurzer Hydrierung zum 3-Methanolkörper wird die ätherische Lösung des Reaktionsproduktes mit 14-proc. Salzsäure so lange ausgezogen, bis eine spektroskopische Probe des Extraktes reines Meso-pyrophäophorbid b-3-methanol-Spektrum zeigt. Die Hauptmenge des Körpers wird dann in 16—18-proc. Salzsäure aufgenommen, mit 20-proc. Salzsäure kann die Extraktion so lange fortgesetzt werden, bis Ausgangsmaterial mitgenommen wird. Nach der üblichen chromatographischen Reinigung krystallisiert der Ester aus Äther–Methanol in spießigen, groben Nadeln, vom Schmelzpunkt 226°, Mischschmelzpunkt mit der gleichen Substanz anderer Darstellung[1]) zeigt keine Depression.

Spektrum in Pyridin–Äther:

I. 669,8—636,5; 653,1 Ia. 622,4 (Max.): II. 607,2—589,3; 598,2
III. 557,7—547,6; 552,6 IV. 538,2—529,5; 533,8 V. 514,7—490,0; 502,3 End-Abs. 453.

Reihenfolge der Intensitäten: I, V, IV, II, III, Ia.

Auch im Spektrum ist dieser Körper identisch mit dem durch katalytische Hydrierung gewonnenen.

Aus den Mischfraktionen der Salzsäureextraktion lassen sich beide Derivate mit gutem Erfolg trennen, wenn man ihre ätherische Lösung durch eine hohe Tonerdesäule schickt und dann zuerst mit Äther, später mit Äther–Aceton (4:1) eluiert. Es bilden sich vier Zonen, die von oben nach unten zerstörte Substanz, Ausgangsmaterial, 3-Methanolderivat und zuletzt den 9-Oxy-3-methanol-Körper enthalten. Die Gesamtausbeute beträgt dann etwa 50 Proc.

Purpurin 7-trimethylester.

Im Verlauf der Reduktion läßt sich Aceton in geringer Menge nachweisen. Bei Aufarbeitung des Reaktionsproduktes über Äther resultieren jedoch nur Ausgangsmaterial und Spuren eines Purpurins, das sich mit 8-proc. Salzsäure der Lösung entziehen läßt. Nach Reinigung über Al_2O_3 krystallisiert das Porphyrin aus Pyridin-Methanol in rhombischen Tafeln vom Schmelzp. 220°.

[1]) H. Fischer u. W. Lautenschlager, A. 528, 9 (1937).

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. 642,5—632,3; 637,4 II. 592,9—575,0; 583,9 III. 560,9—540,8; 550,8

IV. 521,3—504,2; 512,7 End-Abs. 450.

Reihenfolge der Intensitäten: III, IV, II, I.

Spektrum und Salzsäurezahl lassen auf *Vinyl-rhodoporphyrin* schließen, der Schmelzpunkt liegt jedoch zu tief (Vinyl-rhodoporphyrin-ester Schmelzp. 276°).

Phäoporphyrin a_5-dimethylester.

Die benzolische Lösung des Porphyrins wird am besten mit einem Krystallbrei von Aluminium-isopropylat hydriert. Nach mehreren Stunden läßt sich aus der ätherischen Lösung des Reaktionsproduktes *9-Oxy-desoxo-phäoporphyrin a_5-dimethylester* mit 4—5-proc. Salzsäure in geringer Menge entziehen und in frischen Äther überführen. Aus Aceton–Methylalkohol krystallisiert der Ester in Prismen vom Schmelzp. 288° (unscharf). Mischschmelzpunkt mit anderem Material[1]) vom Schmelzp. 290° ergab keine Depression.

Oxo-phäoporphyrin a_5-dimethylester.

Dem in Äther übergeführten Reaktionsprodukt kann mit 6-proc. Salzsäure in geringer Menge *2,α-Oxy-9-oxy-desoxo-phäoporphyrin a_5-dimethylester* entzogen werden, welcher nach der üblichen chromatographischen Reinigung folgendes Spektrum in Pyridin–Äther zeigt:

I. 624,9—619,3; 622,1 II. 569,6—565,1; 567,3 III. 540,6—536,2; 538,4

IV. 512,6—496,2; 504,6 End-Abs. 450.

Reihenfolge der Intensitäten: IV, II, III, I.

Das Spektrum ist weitgehend nach Blau verschoben, so daß die zweite Bande etwa mit der dritten von 2,α-Oxy-phäoporphyrin a_5 übereinstimmt.

6—8-proc. Salzsäure entzieht eine Zwischenfraktion, 8—12-proc. Salzsäure den Hauptkörper, *2,α-Oxy-phäopor-*

[1]) H. Fischer u. J. Hasenkamp, A. 515, 161 (1935).

phyrin a_5-dimethylester. Auch hier empfiehlt sich die chromatographische Reinigung der ätherischen Lösung über Talkum oder Tonerde, da noch vorhandenes Ausgangsmaterial bei der Salzsäureretrennung mitgerissen werden kann.

Der Ester krystallisiert aus Äther in langen, violetten, prismatischen Nadeln, aus Chloroform–Methanol in gut ausgebildeten Prismen. Der Schmelzpunkt bei 279° ist unscharf, Mischschmelzpunkt mit anderem, bei 277° schmelzendem Material[1]) ist 277°, ergibt also keine Depression.

Zur Analyse wurde einmal mit Aceton aus der Hülse extrahiert und mit siedendem Methanol gefällt, dann 2-mal mit Äther extrahiert.

4,152 mg Subst. (bei 110° i. Hochv. getr.): 2,249 mg H_2O, 10,658 mg CO_2. — 3,281 mg Subst.: 0,279 ccm N_2 (24°, 721 mm). — 3,426 mg Subst.: 2,547 mg AgJ.

$C_{36}H_{38}O_6N_4$ (622,69)	Ber.	C 69,44	H 6,15	N 8,99	$2OCH_3$ 9,71
	Gef.	„ 70,01	„ 6,06	„ 9,27	„ 9,82.

Spektrum in Pyridin–Äther:

I. $\underbrace{640{,}8—635{,}6}_{638{,}2}$ (sehr schwach); II. $\underbrace{599{,}6—580{,}2}_{589{,}9}$; III. $\underbrace{567{,}9—557{,}3}_{562{,}6}$;
IV. $\underbrace{528{,}5—515{,}3}_{521{,}9}$; End-Abs. 449.

Reihenfolge der Intensitäten: III, II, IV, I.

Das Spektrum ist gegenüber dem des Ausgangsmaterials nach Blau verschoben und abgesehen von einer geringen Rotverschiebung der ersten zwei Streifen, nahezu mit dem von Phäoporphyrin a_5 identisch.

Erhitzt man 2,α-Oxy-phäoporphyrin a_5-dimethylester i. Hochv. über den Schmelzpunkt, so entsteht unter Wasserabspaltung *2-Vinyl-phäoporphyrin a_5*, das spektroskopisch nachgewiesen werden konnte.

Oxo-chlorophyrin e_6-trimethylester.

Darstellung des Ausgangsmaterials: 50 mg 2-Acetyl-chlorin e_6 trimethylester[2]) werden in 15 ccm 90-proc. Ameisensäure gelöst und in der Siedehitze mit einer Spatelspitze Eisenpulver versetzt.

---

[1]) H. Fischer u. A. Oestreicher, H. 262, 262 (1940).

[2]) Dargestellt nach H. Fischer, W. Lautsch u. K. H. Lin, A. 534, 13 (1938).

Die blaugrüne Farbe schlägt in Braunrot um und nach 2—3 Minuten langem Sieden wird die Lösung in 4 Liter Äther gegossen, die Säure mit Ammoniak ausgewaschen und mit einem Überschuß von Eisenchlorid in Methanol versetzt. Nach Reoxydation (2 Stunden) wird das Ferrichlorid ausgewaschen und sofort fraktioniert. 4-proc. Salzsäure entfernt Nebenprodukte, 6—8-proc. Salzsäure den Oxo-chloroporphyrinester. Rasches Arbeiten ist erforderlich, da der Ester aus Äther sofort auskrystallisiert. Umkrystallisiert wurde aus Chloroform-Methanol, Prismen vom Schmelzp. 275° ohne Depression mit Material anderer Darstellung. Ausbeute etwa 20 mg.

Die Reduktion mit Aluminium-isopropylat ergibt in guter Ausbeute *2,α-Oxy-chloroporphyrin e_6-trimethylester*, der mit 4-proc. Salzsäure der ätherischen Lösung entzogen wird. Nach Einengen in Äther wird das Rohkrystallisat aus der Hülse mit Aceton extrahiert und mit heißem Methanol gefällt, wobei der Ester in schön ausgebildeten rhombischen Täfelchen vom Schmelzp. 247° auskrystallisiert. Mischschmelzpunkt mit anderem Material[1]) vom Schmelzp. 247° ergab keine Depression.

Zur Analyse wurde 3-mal mit Äther aus der Hülse extrahiert.

1,310 mg Subst. (bei 110° i. Hochv. getr.): 0,830 mg H_2O, 3,256 mg CO_2.

$C_{37}H_{42}O_7N_4$ (654,74) Ber. C 67,87 H 6,47 Gef. C 67,79 H 7,09.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. $\underbrace{642{,}0—634{,}7}_{638{,}3}$; II. $\underbrace{588{,}7—574{,}7}_{581{,}7}$; III. $\underbrace{554{,}2—537{,}9}_{546{,}0}$;

IV. $\underbrace{518{,}5—498{,}6}_{508{,}5}$; End-Abs. 442.

Reihenfolge der Intensitäten: IV, II, III, I.

Das Spektrum zeigt deutliche Blauverschiebung gegenüber dem des Ausgangsmaterials und ist bis auf eine geringe Rotverschiebung nahezu identisch mit dem vom Chloroporphyrin e_6.

Beim Erhitzen des 2,α-Oxy-chloroporphyrin e_6-trimethylesters i. Hochv. über den Schmelzpunkt tritt außer Wasserabspaltung gleichzeitig Ringschluß zum isocyclischen Ring unter Abspaltung von Methylalkohol ein. Es entsteht *2-Vinylphäoporphyrin a_5-dimethylester*, wie spektroskopisch nachgewiesen werden konnte.

[1]) H. Fischer u. A. Oestreicher, H. 262, 260 (1940).

„Synthetisches" 2-Desvinyl-2-acetyl-methylphäophorbid a.

Aus der ätherischen Lösung des Reaktionsproduktes wurden die in minimaler Menge entstandenen Nebenprodukte (der später beschriebene 9-Oxykörper und Porphyrinspuren aus dem Ausgangsmaterial) mit 8—10-proc. Salzsäure entfernt. Das Hauptprodukt *2, α-Oxy-meso-methylphäophorbid a* wird mit 12—16-proc. Salzsäure extrahiert. Nach Reinigung über einer Talkumsäule konnte der Körper aus Äther nicht zur Krystallisation gebracht werden. Bei langsamem Eindunsten einer methylalkoholischen Lösung bilden sich jedoch schön ausgebildete Prismen, welche mit Äther gewaschen und aus der Hülse mit Methanol extrahiert wurden. Der Körper krystallisiert dann in dicken, schräg abgeschnittenen Platten vom Schmelzp. 224—225° (nicht korr.).

Zur Analyse wurde 2-mal mit Methanol aus der Hülse extrahiert.

3,762 mg Subst. (bei 80° i. Hochv. getr.): 9,609 mg CO_2, 2,273 mg H_2O. — 3,039 mg Subst.: 2,208 mg AgJ.

$C_{35}H_{40}O_6N_4$ (624,34)	Ber.	C 69,19	H 6,45	$2OCH_3$	9,93
	Gef.	„ 69,66	„ 6,76	„	9,60.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. 689,0—643,0; 666,0 Ia. 636,2 (Max.); II. 618,0—602,6; 610,3 III. 559 (unscharf); IV. 545,7—526,0; 535,8 V. 511,5—490,6; 501,1 VI. 467,0 (sehr verwaschen); End-Abs. 443,0.

Reihenfolge der Intensitäten: I, V, IV, II, Ia, III, VI.

Das Spektrum ist demnach praktisch identisch mit dem gleichen Körper anderer Darstellung[1]). Die Farbe dieses Körpers in Äther liegt zwischen der grünen von Phäophorbid a und der braunroten des 2-Acetylphorbids. Sein Spektrum nimmt eine Mittelstellung zwischen Phäophorbid a und Meso-phäophorbid a ein, entsprechend der gesättigten, jedoch nicht total hydrierten 2-Stellung. Die Schmelzpunktsprobe zeigt im Äther reines Phäophorbid a-Spektrum.

„Natürliches" 2-Desvinyl-2-acetyl-methyl-phäophorbid a
(Dehydro-bacterio-methylphäophorbid a).

Die Hydrierung gelingt glatt in wenigen Stunden. Aus der ätherischen Lösung des Reaktionsgemisches gelingt es mit 4—6-proc. Salz-

[1]) H. Fischer u. J. Hasenkamp, A. 519, 42 (1935).

säure wenig *2,α-Oxy-meso-9-oxy-desoxo-methylphäophorbid a* zu entfernen. Nach Überführung in frischen Äther zeigt dieser Körper folgendes Spektrum:

I. 665,3 ... 655,7—638,7; 647,2 Ia. 618,0 (Max.); II. 597,3—586,2; 591,1
III. 545,8 (Max.); IV. 527,8—521,0; 524,4 V. 518,0 ... 504,4—484,5; 494,4
VI. (Schatten); End-Abs. 442.

Reihenfolge der Intensitäten: I, V, II, IV, III, Ia, (VI).

Farbe in Äther grün. Das Spektrum ist gegenüber dem von 2,α-Oxy-meso-phäophorbid a stark nach Blau verschoben und weist ebenfalls die charakteristische Ia-Bande auf. Das Intensitätsverhältnis der einzelnen Banden entspricht dem von 9-Oxy-desoxo-phäophorbid a. 6—8-proc. Salzsäure entzieht eine Zwischenfraktion, mit 12-proc. Säure wird *2,α-Oxy-meso-methylphäophorbid a* entzogen. Es krystallisiert wie das aus „synthetischem" Material dargestellte aus Methanol in schräg abgeschnittenen Platten mit gleichem Schmelzp. (224—225°). Der Mischschmelzpunkt zeigt keine Depression. Die Spektren sind identisch. Eine Debye-Scherrer-Vergleichsaufnahme des „natürlichen" und „synthetischen" 2,α-Oxy-meso-phäophorbid a ergab einwandfreie Identität. Die Wasserabspaltung einer Probe bei 180° führte zu *Phäophorbid a*, wie spektroskopisch nachgewiesen werden konnte.

„*Natürlicher*" *2-Desvinyl-2-acetyl-chlorin e_6-trimethylester* (Dehydro-bacterio-chlorin e_6-trimethylester).

Das Ausgangsmaterial wurde als Nebenprodukt bei der Darstellung von Bacterio-chlorin[1]) gewonnen. Die Hydrierung gelingt nahezu quantitativ. Nach Überführen in Äther werden mit 2-proc. Salzsäure Spuren von Porphyrinen (aus dem Ausgangsmaterial) entfernt, danach mit 6-proc. Salzsäure die Hauptfraktion *2,α-Oxy-meso-chlorin e_6-trimethylester* in frischen Äther getrieben. Nach dem Neutralwaschen, Nachverestern mit Diazomethan und Trocknen durch Faltenfilter wird die ätherische Lösung eingeengt und zuletzt i. V. bis zur Trockne eingedampft.

Zur Reindarstellung wird der Rückstand in wenig Methanol aufgenommen und durch eine Talkumsäule chromatographiert. Die grünblaue Adsorptionsschicht wird mit

[1]) H. Fischer, R. Lambrecht u. H. Mittenzwei, H. 253, 38 (1938).

Methanol, oder auch Äther, entwickelt. Braune Zersetzungsprodukte werden dabei im oberen Teil der Säule zurückgehalten, Porphyrinspuren in der Mitte der Säule. Die reine Lösung von 2,α-Oxy-meso-chlorin tropft unten ab, wird eingeengt und der Rückstand am besten durch Extraktion mit reinstem Äther aus der Hülse zur Krystallisation gebracht. Mißlingt diese, so ist eine nochmalige chromatographische Reinigung notwendig. Nach 3-maligem Umkrystallisieren erhält man blaue Prismen vom Schmelzp. 203°. Schmelzpunkt des „synthetischen" Materials[1]) aus Äther 204°. Mischschmelzpunkt zeigt keine Depression (203°).

4,065 mg Subst. (bei 75° i. Hochv.): 10,090 mg CO_2, 2,390 mg H_2O. — 3,259 mg Subst.: 0,245 ccm N_2 (24°, 715 mm). — 4,463 mg Subst.: 5,162 mg AgJ.

$C_{37}H_{44}O_7N_4$ (656,38) Ber. C 67,64 H 6,76 N 8,54 3 OCH_3 14,17
Gef. „ 67,76 „ 6,58 „ 8,10 „ 15,28.

Spektrum in Pyridin-Äther:

I. $\underbrace{673{,}2—640{,}5}_{656{,}8}$; Ia. Max. bei 627,2; II. $\underbrace{611{,}1—594{,}1}_{602{,}6}$; III. Max. bei 554,7; IV. $\underbrace{530{,}9—523{,}3}_{527{,}1}$; V. $\underbrace{513{,}1—481{,}0}_{497{,}0}$; End-Abs. 439.

Reihenfolge der Intensitäten: I, V, II, IV, Ia, III.

Lösungsfarbe in Äther blaugrün.

Dieses indirekt aus Bacterio-phäophytin erhaltene 2,α-Oxy-meso-chlorin e_6 ist also in Krystallform, Spektrum, Lösungsfarbe, Salzsäurezahl und Schmelzpunkt identisch mit „synthetischem" (aus Phäophorbid a) 2,α-Oxy-meso-chlorin e_6. Die Identität wird durch Analyse sowie besonders durch gleiche Röntgenspektra (Debye-Scherrer-Aufnahme) erhärtet. Ein weiterer Beweis gelingt durch Überführung des „natürlichen" 2,α-Oxy-körpers in Chlorin e_6-trimethylester:

Chlorin e_6-trimethylester
aus „natürlichem" 2,α-Oxy-mesochlorin e_6-trimethylester:

100 mg 2,α-Oxy-meso-chlorin e_6-trimethylester werden in einem Mikrobombenrohr auf eine größere Oberfläche verteilt und bei Hochv. in einem tiefen Kupferblock rasch auf 220° erhitzt. Die Substanz

[1]) H. Fischer, W. Lautsch, K. H. Lin, A. 534, 9 (1938).

schmilzt bei etwa 200° zu einem dunkelgrünen Lack zusammen, der ständig aufbrodelt. Man beläßt dann die Substanz bei 220—230°, so lange, bis kein Blasentreiben mehr zu beobachten ist (etwa 5—8 Minuten), ein Zeichen der Abspaltung von Wasser, welches sich an der herausragenden kalten Wand des Rohres niederschlägt. Ein Erhitzen auf höhere Temperatur ist zu vermeiden, da sonst zu viel Zersetzungsprodukte auftreten. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsprodukt in wenig Pyridin gelöst und in Äther gegossen (etwa 3 Liter bei 500 mg Substanz). Nach öfterem Waschen mit Wasser wird das Pyridin mit 2-proc. Salzsäure extrahiert, und dann mit 4—6-proc. Salzsäure nicht umgesetztes Ausgangsmaterial entzogen. Anschließend extrahiert man den *Chlorin e_6-trimethylester* mit 10-proc. Salzsäure, überführt den Farbstoff durch Verdünnen in frischen Äther und nach Nachwaschen, Nachverestern mit Diazomethan, Zerstören des Überschusses mit Salzsäure und abermaligem Waschen wird die ätherische Lösung durch Faltenfilter gegossen und auf wenige Kubikzentimeter eingeengt. Der Ester scheidet sich amorph aus und wird aus Aceton-Methylalkohol umkrystallisiert. Eine vorherige chromatographische Reinigung über Talkum ist jedoch vorteilhaft, da die Reaktion immer von der Bildung von Porphyrinen begleitet ist. Schmelzpunkt des Esters 208°, Mischschmelzpunkt mit reinem Chlorin e_6-trimethylester vom Schmelzpunkt 211°, 208°. Die Ausbeute ist äußerst gering. Das Chlorin zeigt auch in den anderen Eigenschaften wie Krystallform (schräge Prismen) Salzsäurezahl, Spektrum und Lösungsfarbe Identität mit Material aus Chlorophyll a.

N-Methansulfonyl-derivate von Aminosäuren und Oligopeptiden;

von *Burckhardt Helferich* und *Horst Grünert*[1]).

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Leipzig.]

(Eingelaufen am 24. Juli 1940.)

In einer kurzen Mitteilung sind vor einiger Zeit N-Methansulfonyl-derivate von Glycokoll und von d,l-Alanin beschrieben worden[2]). Diese Versuche sind in der vorliegenden Arbeit weiter ausgedehnt und auf andere Aminosäuren, ebenso auf einige Oligopeptide übertragen worden.

[1]) Vgl. auch, besonders für Einzelheiten, Dissertation H. Grünert. Leipzig 1940.

[2]) B. Helferich u. R. Mittag, B. 71, 1480 (1938).

Von den in der ersten Mitteilung beschriebenen Methoden zur Einführung der Methansulfonylgruppe (= Mesylgruppe) am Stickstoff einer Aminosäure wurde die einfachste gewählt: Der Umsatz der Aminosäure in schwach alkalischer wäßriger Lösung mit Methansulfonsäurechlorid (= Mesylchlorid). In einzelnen Fällen wurde dieses in Äther gelöst. Unter Verwendung geeigneter Mengen und geeigneter Bedingungen konnten so die N-Mesyl-derivate vom Glycokoll (I) (in besserer Ausbeute als früher) vom d,l-Leucin (IIb), von l-Leucin (IIa), von Phenylalanin (III) und von Sarkosin (VI) gewonnen werden. Beim Tyrosin entsteht eine Di-mesylverbindung, in der aber sicher ein Mesyl am phenolischen Sauerstoff sitzt (IV); denn es läßt sich aus ihr leicht mittels Alkali ein Mesyl abspalten und so das N-Mesyl-derivat auch des Tyrosins (V) gewinnen.

Diese N-mono-mesyl-derivate sind einbasische Säuren, die sich glatt gegen Phenolphtalein titrieren lassen. Sie sind in kaltem Wasser schwer, in heißem leicht löslich. Ihre Krystallisationsneigung ist verschieden, meist nicht sehr groß. (Vom l-Histidin, dem l-Prolin und der l-Glutaminsäure konnten bisher noch keine krystallinen Derivate gewonnen werden.) Bemerkenswert ist die große Widerstandsfähigkeit der Mesylgruppe gegen verseifende Mittel. Selbst heiße konz. Natronlauge und heiße konz. Salzsäure spalten in Stunden wenig oder gar keine Methansulfonsäure ab.

Die Ausbeuten an krystallinem Material sind bei den verschiedenen Aminosäuren recht verschieden. Bei dem Versuch, die Ausbeute an Mesylglycokoll durch Verwendung großer Mengen von Mesylchlorid und Natronlauge möglichst quantitativ zu gestalten, wurde eine N-Dimesyl-verbindung aufgefunden. Diese kann durch Weitermesylieren des vorher isolierten Monomesylderivats oder durch Mesylieren der Aminosäuren direkt erhalten werden. Es wurden zunächst Dimesylderivate von Glycokoll (VII) und von d,l-Alanin (IX) hergestellt. Beide Substanzen sind gegen Säuren ebenfalls sehr beständig. Dagegen werden sie von Alkali, besonders in der Wärme rasch verändert. Bei beiden Verbindungen wird dabei recht genau 1 Äquivalent

Säure abgespalten. Trotzdem ist der Verlauf der Alkalispaltung in keinem Fall einheitlich[1]).

Darauf soll weiter unten eingegangen werden.

Bei der Herstellung des Dimesyl-d,l-alanins entsteht in erheblicher Menge das Dimesyl-imid (X) eine gegen Säuren und Alkalien auch in der Hitze bemerkenswert beständige Substanz von stark saurem Charakter. Sie läßt sich als 1-basische Säure gegen Phenolphtalein titrieren. Mit Diazoessigester liefert sie glatt den Dimesyl-glycin-ester (XI). Eine genauere Untersuchung dieser neuen Säure soll demnächst an anderer Stelle veröffentlicht werden.

Bei dem Versuch zur Darstellung von Dimesyl-d,l-leucin konnte nur Dimesylimid isoliert werden. Offenbar ist hier die Alkalienempfindlichkeit noch größer als beim Dimesylalanin, so daß die Alkalität der Herstellung genügt, um eine Hydrolyse hervorzurufen.

Die beschriebene Mesylierungsmethode wurde weiter auch auf einige leicht zugängliche Oligopeptide[2]) ausgedehnt. Es wurden Monomesylderivate vom *Glycyl-glycin* (XII), seinem Äthylester (XIV) und vom *Sarkosyl-sarkosin* (XVIII) hergestellt, ebenso Dimesylderivate vom *Glycylglycin* (XIII), vom *Glycyl-l-leucin* (XV), vom *Diglycylglycin* (XVI) und vom *Triglycyl-glycin* (XVII).

Bei diesen Mesylderivaten von Oligopeptiden sitzen die eine Mesylgruppe der Mono-derivate, ebenso die zwei Mesylgruppen der Di-derivate stets am Stickstoff der einen, endständigen NH_2-Gruppe. Dafür spricht u. a. das Ergebnis der Verseifung (vgl. unten) und die Tatsache, daß in Tri- oder Tetrapeptide auch bei großem Überschuß der Mesylierungsmittel nur zwei Mesylgruppen eingeführt werden können. Nach den bisher untersuchten Beispielen ist also der Stickstoff einer Peptid-bindung nicht in der Lage, ein Mesyl aufzunehmen.

Als Formel für alle N-Dimesylverbindungen schlagen wir zunächst die einfachste und wahrscheinlichste vor:

$$-N\begin{matrix}-SO_2 \cdot CH_3 \\ -SO_2 \cdot CH_3\end{matrix}$$

[1]) Vgl. auch Anm. 2 S. 178.

[2]) Die Naturwissenschaften 1940, 411.

Über die Hydrolysierbarkeit der neuen Verbindungen sei folgendes zusammengefaßt:

N-Monomesyl-aminosäuren sind gegen Säuren und gegen Laugen auch in der Hitze auffallend beständig.

N-Monomesyl-oligopeptide werden durch hydrolysierende Mittel an der Peptidbindung gespalten. Die endständige Aminosäure kann als Monomesylaminosäure isoliert und so als endständig erkannt werden!

N-Dimesyl-aminosäuren sind gegen konz. Salzsäure, auch in der Hitze, auffallend beständig. Von Alkalien werden sie auch in der Kälte leicht hydrolysiert. Dabei wird recht genau 1 Äquivalent säurefrei. Trotzdem verläuft die Hydrolyse nach mindestens zwei Richtungen wie die Isolierung der Spaltprodukte des Dimesylglycokolls zeigt: Zum Teil entstehen Monomesyl-glycokoll und Methansulfonsäure, zum Teil Mesylamid und Gykolsäure.

N-Dimesyl-oligopeptide werden durch Säuren an den Peptidbindungen hydrolysiert. Auch hier läßt sich die endständige Aminosäure als Dimesyl-aminosäure — wegen ihrer Schwerlöslichkeit in Wasser sogar besonders leicht — isolieren und erkennen. Die Einwirkung von Alkali auf Dimesyloligopeptide verläuft in verschiedenen Richtungen und ermöglicht daher nur unvollkommen die Isolierung eindeutiger aufschlußreicher Spaltprodukte.

Die Arbeit wird fortgesetzt, um festzustellen, wie sich die Mesylierung im Gebiet der Aminosäuren, der Oligopeptide und der Polypeptide zu neuen synthetischen und analytischen Reaktionen verwerten läßt.

I. $\mathrm{NH.(SO_2.CH_3)}$
$\mathrm{CH_2.CO_2H}$
$(\mathrm{SO_2.CH_3} = \mathrm{Ms})$

II. (a u. b) $\mathrm{NH.(Ms)}$
$\mathrm{(CH_3)_2CH.CH_2.CH.CO_2H}$

III. $\mathrm{NH.(Ms)}$
$\mathrm{C_6H_5.CH_2.CH.CO_2H}$

IV. $\mathrm{NH.(Ms)}$
$\mathrm{Ms.O.C_6H_4.CH_2.CH.CO_2H}$

V. $\mathrm{NH.(Ms)}$
$\mathrm{HO.C_6H_4.CH_2.CH.CO_2H}$

VI. $\mathrm{H_3C.N.(Ms)}$
$\mathrm{CH_2.CO_2H}$

VII. $CH_2(N(Ms)_2).CO_2H$ VIII. $CH_2(N(Ms)_2).CO.Cl$

IX. $H_3C.CH(N(Ms)_2).CO_2H$ X. $HN(Ms)_2$

XI. $CH_2(N(Ms)_2).CO_2.C_2H_5$ XII. $CH_2(NH.(Ms)).CO.NH.CH_2.CO_2H$

XIII. $CH_2(N(Ms)_2).CO.NH.CH_2.CO_2H$ XIV. $CH_2(NH.(Ms)).CO.NH.CH_2.CO_2.C_2H_5$

XVI. $CH_2(N(Ms)_2).(CO.NH.CH_2)_2.CO_2H$ XVII. $CH_2(N(Ms)_2).(CO.NH.CH_2)_3.CO_2H$

XVIII. $CH_2(N.CH_3.(Ms)).CO.N(CH_3).CH_2.CO_2H$

Versuche.

Mesyl-glycokoll[1] (= *Mesyl-glycin*). (Verbesserte Darstellung.)

Zu einer Lösung von 100 g Glycokoll (1 Mol.) in 267 ccm 5n-Natronlauge (1 Mol.) in einem 2-Liter-Rundkolben werden unter Kühlung mit Eis–Kochsalz in kleinen Portionen 153 g Mesylchlorid (= 103 ccm), das ist ein wenig mehr als 1 Mol., und 680 ccm 2n-Natronlauge (wenig mehr als 1 Mol.) zugetropft. Die Zugabe erfolgt in äquivalenten Anteilen, auf 1 ccm Mesylchlorid 6,7 ccm Natronlauge, und zwar so, daß die Lösung, bei häufigem Prüfen mit p_H-Papier[2] stets schwach alkalisch bleibt. Die Temperatur soll 8° nicht übersteigen. Nach beendeter Zugabe wird weiter gerührt, bis die letzten Tröpfchen von Mesylchlorid verschwunden sind, dann wird von einer geringen Trübung abfiltriert und nach Zusatz von konz. Salzsäure bis zur stark sauren Reaktion einige Stunden bei 0° aufbewahrt. Es krystallisiert das rohe Mesyl-glycokoll in einer Ausbeute von 138 g (68 Proc. d. Th.) aus. (Die hier gegebene Mesylierungsvorschrift gilt, falls nichts anderes erwähnt ist, auch für die weiteren Substanzen dieser Arbeit.)

Eine Aufarbeitung der Mutterlauge lohnte sich nicht. Das Rohprodukt wird zur Reinigung aus 4 Volumteilen abs. Alkohol umkrystallisiert.

Das schon früher beschriebene *saure Natriumsalz*[1] läßt sich am einfachsten durch Lösen von 2 Mol. Mesyl-glycin in 1 Mol. warmer

[1] Vgl. auch Anm. 2 S. 178.

[2] p_H-Papier: „Lyphan", Dr. Gerh. Klotz, Leipzig.

5n-Natronlauge und Fällen dieser Lösung mit abs. Alkohol darstellen. Bei Verwendung äquivalenter Mengen Mesyl-glycin und 5n-Natronlauge erhält man auf die gleiche Weise das *neutrale Natriumsalz*. Es enthält lufttrocken 3 Mol. Krystallwasser. Es schmilzt (wasserfrei) bei 229 bis 230°. Zur Analyse wurde es aus Wasser mit Alkohol umgefällt.

1,2434 g Subst. (lufttrocken) verloren 0,2964 g (bei 20° und 2 mm über $CaCl_2$ 24 Stunden lang).

Ber. für $3H_2O$: 23,59 Gef. 23,81.

5,545 mg Subst.: 2,239 mg Na_2SO_4. — 4,530 mg Subst.: 0,330 ccm N_2 (20°, 753 mm).

$C_3H_6O_4NSNa$ (175,11)

Ber. Na 13,13 N 8,00 Gef. Na 13,07 N 8,20.

Das Mesyl-glycokoll ist gegen Säuren wie gegen Laugen, auch in der Hitze sehr beständig.

1,5 g der Substanz wurden 1 Stunde lang in 10 ccm konz. HCl (1,12) auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Abkühlen schieden sich 0,99 g der Verbindung unverändert wieder ab, der Rest (0,48 g) wurde durch Eindampfen wiedergewonnen. 3,0 g der Verbindung wurden 3 Stunden lang in 10 ccm 11n-NaOH auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure, Eindampfen zur Trockne und Extrahieren mit abs. Alkohol konnten 2,36 g wiedergewonnen werden.

Mesyl-l-leucin (IIa).

Durch Umkrystallisieren sorgfältig gereinigtes l-Leucin 2,62 g (1 Mol.) in 4 ccm (1 Mol.) 5n-Natronlauge werden in ganz kleinen Portionen im Verlauf von 20 Minuten mit 2,4 g (1,6 ccm = 1 Mol.) Mesylchlorid und 11 ccm (1,1 Mol.) 2n-Natronlauge wie bei I versetzt. Die Temperatur bleibt bei etwa 15—20°. Aus der noch alkalischen Lösung fällt etwas unverbrauchtes Leucin aus, das nach kurzem Aufbewahren im Eisschrank abgesaugt wird (0,2—0,15 g). Aus dem Filtrat fällt konz. Salzsäure das Mesyl-l-leucin als bald erstarrendes Öl aus, das zur Reinigung zunächst auf Ton abgepreßt werden muß. Ausbeute an roher Substanz etwa 1,8 g, das ist etwa 43 Proc. d. Th. des verbrauchten l-Leucins.

Durch mehrfaches Umkrystallisieren aus etwa der gleichen Menge Wasser erhält man die Substanz analysenrein in lufttrocknem Zustand mit 1 Mol. Krystallwasser, das über P_2O_5 rasch abgegeben wird. Die krystallwasserhaltige Substanz schmilzt gegen 53°, die krystallwasserfreie scharf bei 73°.

Die wasserfreie Substanz löst sich leicht in Alkohol, Methanol, Aceton, Äther, Chloroform, Essigester und Dioxan; sie ist in der Wärme löslich in Benzol, Tetrachlorkohlenstoff und Wasser, so gut wie unlöslich in Petroläther. An der Luft zieht sie Feuchtigkeit an.

0,3419 g Subst. (lufttrocken) verloren 0,0252 g (P_2O_5, 2 mm, 20°, 1 Stunde). Ber. für 1 Mol H_2O 0,0271 g.

4,590 mg Subst. (wasserfrei): 6,820 mg CO_2, 2,980 mg H_2O. — 2,799 mg Subst.: 0,166 ccm N_2 (21,5°, 747 mm). — 4,429 mg Subst.: 6,042 mg Benzidinsulfat.

$C_7H_{15}O_4NS$ (209,17)	Ber.	C 40,16	H 7,22	N 6,69	S 15,33
	Gef.	„ 40,52	„ 7,26	„ 6,76	„ 15,50.

Beim Titrieren mit $^n/_{10}$-NaOH gegen Phenolphtalein verbrauchten 0,0923 g Subst. 4,36 ccm.

Äquivalentgewicht ber. 209,17. Gef.: 212.

$[\alpha]_D^{20} = -0{,}46° \times 2{,}139/0{,}0485 \times 1{,}054 \times 1 = -19{,}2°$ (in n-NaOH).

Beim 3-stündigen Erhitzen einer etwa 4-proc. Lösung in n-NaOH auf 100° ändert sich die Drehung nicht, da die Substanz offenbar unverändert bleibt. Die Bildung von l-Leucin, von Leucinsäure, ebenso wie die Racemisierung müßten sich in einer Änderung der Drehung bemerkbar gemacht haben.

Mesyl-d,l-leucin (IIb).

Die Darstellung wird wie bei IIa durchgeführt. Die Ausbeute beim gleichen Ansatz betrug 2,1 g = 50 Proc. d. Th. Das wasserfreie Mesyl-d,l-leucin schmilzt bei 109—110°. Die sonstigen Eigenschaften und Löslichkeiten sind denen der aktiven Verbindung sehr ähnlich.

0,7700 g Subst. (lufttrocken) verloren 0,0612 g (P_2O_5, 2 mm, 20°, 1 Stunde). Ber. für 1 Mol. H_2O: 0,0611 g.

4,874 mg Subst.: 7,095 mg CO_2, 3,030 mg H_2O. — 2,797 mg Subst.: 0,168 ccm N_2 (23°, 756 mm). — 11,158 mg Subst.: 12,475 mg $BaSO_4$.

$C_7H_{15}O_4NS$ (209,17) (Ber. vgl. bei IIa).
Gef. C 39,70 H 6,96 N 6,89 S 15,36.

Titration mit $^n/_{10}$-NaOH (Phenolphtalein): 0,1267 g Subst. = 6,08 ccm. Äquivalentgewicht gefunden 208.

Mesyl-d,l-phenylalanin (III).

Eine Lösung von 6,6 g d,l-Phenylalanin in 8 ccm 5 n-NaOH wird unter Kühlung mit Eiswasser und kräftigem Rühren im Lauf von 25 Minuten mit 4,5 g (= 3 ccm) Mesylchlorid und 20 ccm 2 n-NaOH in kleinen äquivalenten Portionen (wie bei I) versetzt. Nach dem Abfiltrieren einer kleinen Menge wieder ausgefallenen Phenylalanins wird mit konz. Salzsäure ein Sirup ausgefällt. Dieser wird mit Äther aufgenommen, der Äther filtriert und eingedampft. Aus dem Rückstand werden beim Aufbewahren nach einigen Tagen Krystalle gewonnen. Mit diesen kann bei weiteren Versuchen das Öl aus der ursprünglichen Mutterlauge ohne Ausäthern zur Krystallisation gebracht werden. Die

Ausbeute an auf Ton getrocknetem Rohmaterial beträgt 5,7 g, das ist 58 Proc. d. Th. Zur Reinigung wird die Substanz aus etwa 5 Teilen einer Mischung von 1 Teil Essigester und 5 Teilen Benzol umkrystallisiert. Die Substanz ist in heißem Wasser leicht löslich, in kaltem Wasser wesentlich weniger, doch scheidet sie sich aus der heißen Lösung beim Abkühlen nur selten krystallin aus. Sie ist leicht löslich in Alkohol, Aceton, Essigester, Chloroform, Dioxan, Pyridin, Eisessig, warmem Benzol und Xylol, so gut wie unlöslich in Petroläther. In Äther ist die ölige Substanz leicht, die krystalline Substanz nur schwer löslich. Der Schmelzpunkt liegt bei 104°.

5,419 mg Subst.: 9,825 mg CO_2, 2,670 mg H_2O. — 3,941 mg Subst.: 0,197 ccm N_2 (22°, 756 mm). — 12,819 mg Subst.: 12,620 mg $BaSO_4$.

$C_{10}H_{13}O_4NS$ (243,16) Ber. C 49,35 H 5,39 N 5,76 S 13,19
Gef. „ 49,45 „ 5,51 „ 5,75 „ 13,52.

0,1025 g Substanz verbrauchten 4,25 ccm $^n/_{10}$-NaOH beim Titrieren mit Phenolphtalein. Äquivalentgewicht ber. 243,16, gef. 241.

O,N-Dimesyl-l-tyrosin (IV).

Eine Lösung von 7,25 g l-Tyrosin in 16 ccm (2 Mol.) 5 n-Natronlauge wird unter Eiskühlung im Lauf von 45 Minuten mit 10,5 g (7 ccm = 2,3 Mol.) Mesylchlorid und 36 ccm (1,9 Mol.) 2 n-Natronlauge versetzt. Dabei werden die ersten 3 ccm Mesylchlorid ohne gleichzeitigen Zusatz von Natronlauge langsam zugegeben, und erst dann der Rest des Mesylchlorids, gleichzeitig mit der Natronlauge, in kleinen äquivalenten Portionen, wie bei I beschrieben. Bei vorsichtigem Ansäuern mit konz. HCl fallen 11 g, das ist 80 Proc. d. Th. Dimesyl-l-tyrosin krystallin aus. Nach dem Umkrystallisieren aus 2 Volumteilen 50-proc. Alkohols schmilzt die Substanz bei 165—166° (korr.). Die reine Verbindung löst sich in den meisten organischen Lösungsmitteln bei Zimmertemperatur nur wenig; in der Wärme ist sie in Methanol, Alkohol, Butanol, Eisessig, Aceton und Essigester löslich. In Wasser löst sie sich in der Wärme sehr leicht. Die Tyrosinreaktion mit Millonschem Reagens gibt sie nicht.

Zur Analyse wurde 6 Stunden über P_2O_5 bei 78° und 2 mm getrocknet.

4,345 mg Subst.: 6,285 mg CO_2, 1,780 mg H_2O. — 4,075 mg Subst.: 0,148 ccm N_2 (22°, 751 mm). — 10,540 mg Subst.: 14,730 mg $BaSO_4$.

$C_{11}H_{15}O_7NS_2$ (337,24) Ber. C 39,14 H 4,48 N 4,15 S 19,01
Gef. „ 39,45 „ 4,58 „ 4,15 „ 19,24.

0,1082 g Subst. verbrauchten beim Titrieren mit Phenolphtalein 3,16 ccm $^n/_{10}$-NaOH. Äquivalentgewicht ber. 337,24, gef. 342.

$[\alpha]_D^{20} = +\ 0{,}15^\circ \times 2{,}14 \,/\, 0{,}0564 \times 1{,}057 \times 1 = +\ 5{,}4^\circ$ (in n-Natronlauge).

$[\alpha]_D^{20} = -\ 0{,}18^\circ \times 1{,}581/0{,}0262 \times 0{,}791 \times 1 = -\ 13{,}7^\circ$ (in abs. Alkohol).

Von den beiden Mesylgruppen wird in der Hitze durch Alkali die am Sauerstoff sitzende ziemlich rasch abgespalten.

0,1033 g Dimesyl-tyrosin wurden in 18 ccm $^n/_{10}$-NaOH 3 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Zurücktitrieren mit $^n/_{10}$-H_2SO_4 wurden 11,90 ccm verbraucht (Phenolphthalein). Berechnet für 2 Äquivalente (eins für die Carboxylgruppe, eins für die abgespaltene Methansulfonsäure): 6,12 ccm, gefunden 6,1 ccm NaOH.

N-Mesyl-l-tyrosin (V).

5,3 g Dimesyl-l-tyrosin (IV) werden in 100 ccm n-NaOH (6 Mol.) 3 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die Lösung wird mit 80 ccm n-HCl angesäuert, dabei geht die schwache Gelbfärbung der alkalischen Lösung zurück. Der nach Eindampfen der Lösung i. V. verbleibende Rückstand wird einigemal mit kaltem Aceton extrahiert. Nach Verjagen des Acetons bleibt die Substanz als rötliche Krystallmasse (3,85 g, das ist 95 Proc. d. Th.) zurück. Die zur Reinigung notwendige Umkrystallisation aus der gleichen Menge Wasser ist sehr verlustreich. Ganz rein erhält man die Substanz dann durch Fällen aus der Lösung in 5 Volumenteilen Aceton mit 15 Volumenteilen Xylol. Das N-Mesyl-l-tyrosin schmilzt bei 153—154° (korr.), nach Sintern von etwa 147° ab.

Die Verbindung gibt im Gegensatz zur Dimesyl-Verbindung intensiv die Millonsche Probe.

Sie ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Aceton und Pyridin, schwerer in Dioxan, Äther, Eisessig und Essigester, noch schwerer in Chloroform und Petroläther und so gut wie unlöslich in Benzol und Xylol. Zur Analyse wurde die im Exsiccator über Paraffin vorgetrocknete Substanz 24 Stunden lang bei 58° und 2 mm über P_2O_5 getrocknet.

4,915 mg Subst.: 8,375 mg CO_2, 2,200 mg H_2O. — 2,381 mg Subst.: 0,108 ccm N_2 (21°, 760 mm). — 9,838 mg Subst.: 8,980 mg $BaSO_4$.

$C_{10}H_{13}O_5NS$ (259,17)	Ber.	C 46,30	H 5,06	N 5,41	S 12,37
	Gef.	„ 46,46	„ 5,01	„ 5,31	„ 12,54.

0,0894 g Subst. verbrauchen bei Titrieren gegen Phenolphtalein 6,89 ccm $^n/_{20}$-NaOH. Äquivalentgewicht ber. 259,17, gef. 260.

$[\alpha]_D^{20} = +\ 0{,}245^\circ \times 2{,}127/0{,}0490 \times 1{,}057 \times 1 = +\ 10{,}1^\circ$ (in n-NaOH).

$[\alpha]_D^{21} = -\ 0{,}54^\circ \times 1{,}634/0{,}0606 \times 0{,}805 \times 1 = -\ 11{,}7^\circ$ (i. abs. Alkohol).

Die direkte Darstellung der Substanz durch Mesylierung von Tyrosin gelang nicht. Außer Dimesyl-tyrosin konnten bei diesen Versuchen neben unverändertem Tyrosin nur nicht-krystallisierende Gemische nachgewiesen werden.

Mesyl-sarkosin (VI).

Eine Lösung von 7 g Sarkosin in 16 ccm (1 Mol.) 5 n-NaOH werden mit 9,5 g (6,4 ccm = 1 Mol.) Mesylchlorid und 20 ccm (1,25 Mol.) 5 n-NaOH bei 3—5° im Lauf von 2 Stunden, wie bei I beschrieben, mesyliert. Die mit Salzsäure angesäuerte und dann i. V. so weit wie möglich eingedampfte Lösung hinterläßt ein Gemisch von Salzen mit dem Mesyl-sarkosin. Dieses wird durch mehrfaches Ausziehen mit Aceton, Verjagen des Acetons (Rohausbeute 10 g = 70 Proc. d. Th.) und Umkrystallisieren aus etwa 100 Raumteilen trocknen Benzols gewonnen. Die so dargestellte Substanz enthält ein halbes Mol. Krystallwasser, das bei 58° über P_2O_5 i. Hochv. leicht abgegeben wird. Dabei beginnt allerdings die Substanz selbst schon zu sublimieren, so daß quantitative, direkte Wasserbestimmungen nicht durchgeführt wurden.

Das krystallwasserhaltige Mesyl-sarkosin ist in den meisten Lösungsmitteln spielend löslich. Schwer löslich ist es in Benzol, Petroläther und Tetrachlorkohlenstoff. Im Benzol suspendiert ist die krystallwasserhaltige Substanz so gut wie nicht zu sehen. Sie schmilzt bei 48—48,5° (korr.), wasserfrei bei 67° (korr.). Zur Analyse wurde zunächst die Substanz mit ein halb Krystallwasser verwandt. (Getrocknet im Exsiccator über $CaCl_2$ und festem Paraffin.)

4,652 mg Subst.: 4,710 mg CO_2, 2,420 mg H_2O. — 3,351 mg Subst.: 0,227 ccm N_2 (21,5°, 764 mm). — 7,713 mg Subst.: 10,405 mg $BaSO_4$.

$C_4H_9O_4NS.{}^1/_2H_2O$ (176,15)	Ber.	C 27,25	H 5,72	N 7,95	S 18,20
	Gef.	„ 27,61	„ 5,82	„ 7,90	„ 18,53.

0,0999 g Subst. verbrauchten beim Titrieren (Phenolphtalein) 5,58 ccm $^n/_{10}$-NaOH. Äquivalentgewicht gef. 179.

Die durch Trocknen vom Krystallwasser befreite Substanz (58°, P_2O_5, 2 mm, 24 Stunden lang) ergab die folgenden Zahlen:

4,611 mg Subst.: 4,905 mg CO_2, 2,300 mg H_2O. — 2,844 mg Subst.: 0,206 ccm N_2 (23,5°, 748 mm). — 8,628 mg Subst.: 12,110 mg $BaSO_4$.

$C_4H_9O_4NS$ (167,14)	Ber.	C 28,72	H 5,43	N 8,38	S 19,18
	Gef.	„ 29,01	„ 5,58	„ 8,21	„ 19,28.

0,0363 mg Substanz verbrauchen (Phenolphtalein) 2,162 ccm $^n/_{10}$-NaOH. Äquivalentgewicht 168.

Das Mesyl-sarkosin bleibt bei 2-stündigem Erhitzen in 10 Teilen konz. Salzsäure (1,12) unverändert.

N-Dimesyl-glycin (VII).

Eine Lösung von 3,0 g Glycokoll in 8 ccm (1 Mol.) 5 n-NaOH wird unter Eiskühlung im Lauf von 2 Stunden mit im ganzen 22,4 g (15 ccm = 5 Mol.) Mesylchlorid und 72 ccm (9 Mol.) 5 n-Natronlauge (wie bei I) mesyliert. Durch Zusatz von konz. Salzsäure wird das Dimesyl-glycin ausgefällt. Zur Reinigung wird die getrocknete Substanz in 10 Volumenteilen Aceton von Zimmertemperatur gelöst, von ungelöstem Material wird abfiltriert und das Filtrat wird i. V. zur Trockne verdampft. Ausbeute an rohem Material ist 4,8 g (52 Proc. d. Th., ber. auf Glycokoll). Zur Analyse wurde die Substanz aus dem doppelten Volumen Alkohol oder Wasser umkrystallisiert. Sie schmilzt bei 185° (korr.).

Sie ist leicht löslich in Aceton, Alkohol, Methanol, Wasser, Eisessig, Essigester, Dioxan und warmem Butanol, wenig löslich in Äther, Benzol und Chloroform, unlöslich in Tetrachlorkohlenstoff und Petroläther. Zur Analyse wurde über P_2O_5 bei 100° und 2 mm 2 Stunden lang getrocknet.

5,122 mg Subst.: 3,970 mg CO_2, 1,899 mg H_2O. — 4,746 mg Subst.: 0,264 ccm N_2 (22°, 756 mm). — 11,060 mg Subst.: 22,260 mg $BaSO_4$.

$C_4H_9O_6NS_2$ (231,19)	Ber.	C 20,76	H 3,92	N 6,06	S 27,73
	Gef.	„ 21,14	„ 4,13	„ 6,40	„ 27,64.

0,1188 g Subst. verbrauchen 5,12 ccm $^n/_{10}$-NaOH (Phenolphtalein). Äquivalentgewicht gef. 232.

Dieselbe Substanz läßt sich durch Mesylieren vom Mesylglycokoll darstellen. Aus 6,12 g in 8 ccm 5 n-NaOH werden mit 14,4 g (4 Mol.) Mesylchlorid und 46 ccm (6 Mol.) 5 n-NaOH als Ausbeute 6,24 g (68 Proc. d. Th.) gewonnen. Ein bei dieser Darstellung in geringer Menge ausfallendes saures Natriumsalz des Dimesyl-glycokolls wird vor dem Ausfällen der Säure durch schwaches Erwärmen in Lösung gebracht.

Auch durch Verseifung des Dimesylglycylesters (vgl. XI) wird das Dimesylglycokoll hergestellt.

Dimesyl-glycin ist gegen Säuren, auch in der Hitze sehr beständig:

3 g der Substanz wurden in 30 ccm konz. HCl (1,12) 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten fielen 2,84 g unverändert wieder

aus, der Rest (0,13 g) wurden nach dem Eindampfen mit nur wenig erniedrigtem Schmelzpunkt wieder gewonnen.

Auch gegen Alkali ist die Substanz bei Zimmertemperatur recht widerstandsfähig:

0,1058 g Subst. wurden in 19,14 ccm $^n/_{10}$-NaOH 3 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Durch Zurücktitrieren mit $^n/_{10}$-HCl (14,28 ccm) wurde eine Hydrolyse von nur 0,04 Proc. festgestellt. Dagegen wird beim Erhitzen mit überschüssiger Natronlauge 1 Äquivalent Säure abgespalten: 0,1188 g Subst., 30 Minuten in 20,12 ccm $^n/_{10}$-NaOH (= 4 Äquivalent) erhitzt (auf dem Wasserbad) ergaben beim Zurücktitrieren mit $^n/_{10}$-HCl (9,96 ccm) eine Abspaltung von 0,96 Äquivalent Säure. Bei präparativer Durchführung eines ähnlichen Versuchs mit 4 g Dimesylglycokoll in 50 ccm 2 n-NaOH · 1 Stunde lang auf dem Wasserbad erhitzt, ließen sich isolieren: 1,11 g (= etwa 68 Proc. d.Th. an Mesylamid, 0,96 g Glycolsäure (= etwa 70 Proc. d. Th.) und 0,47 g Monomesyl-glycokoll. Dimesyl-imid (vgl. unten) wurde nicht gefunden.

Die Hydrolyse geht also in 2 Richtungen, 1-mal in Glycolsäure, Mesylamid und Methansulfonsäure, zum anderen in Monomesylamid und Methansulfonsäure[1]).

N-Dimesyl-glycylchlorid (VIII).

8 g Dimesyl-glycin (trocken und feingepulvert) werden im Rundkölbchen mit Steigrohr unter Ausschluß der Luftfeuchtigkeit mit 42 g (25 ccm = 6 Mol.) Thionylchlorid im Wasserbad bis zum Eintritt der Reaktion (75° Badtemperatur) erhitzt und bei dieser Temperatur bis zum Aufhören der Gasentwicklung und bis zum Entstehen einer klaren Lösung gehalten. Der Überschuß von Thionylchlorid wird i. V. verjagt. Der Rückstand noch etwa 20 Minuten bei 40° und etwa 10 mm getrocknet und dann aus 4—5 Raumteilen Benzol umkrystallisiert. Ausbeute 7,5 g = 87 Proc. d. Th. Die noch einigemal ebenso umkrystallisierte und über festem Paraffin im Exsiccator getrocknete Substanz schmilzt unzersetzt bei 124,5—125,5° (korr.).

Zur Analyse wurden 0,1180 g Subst. mit 12,00 ccm $^n/_{10}$-NaOH bis zur Lösung geschüttelt und dann mit $^n/_{10}$-HCl: 2,45 ccm zurücktitriert.

0,1141 g Subst.: 4,582 ccm $^n/_{10}$-$AgNO_3$ (nach Mohr).

$C_4H_8O_5NS_2Cl$ (249,65)	Ber. Chlor 14,20	Äquivalentgew.	124,8
	Gef. „ 14,24	„	124,0.

N-Dimesyl-d, l-alanin (IX).

Eine Lösung von 3,5 g d,l-Alanin in 8 ccm (1 Mol.) 5 n-NaOH wird unter Eiskühlung mit 22,4 g (15 ccm = 5 Mol.) und 72 ccm (9 Mol.)

[1]) Vgl. auch Anm. 1 S. 178.

5 n-NaOH im Verlauf von 2 Stunden (wie bei I) versetzt. Beim Ansäuern fällt Dimesyl-alanin, allerdings nur in einer Ausbeute von 1,16 g (12 Proc. d. Th.) aus. Nach Umkrystallisieren aus etwa 3 Volumteilen Wasser schmilzt es bei 200,5° (korr.). Seine Löslichkeit und seine Eigenschaften gleichen denen des Dimesylglycins. Zur Analyse wurde über P_2O_5 (100°, 2 Stunden, 2 mm) getrocknet.

5,307 mg Subst.: 4,740 mg CO_2, 2,250 mg H_2O. — 3,864 mg Subst.: 0,216 ccm N_2 (22°, 755 mm). — 12,670 mg Subst.: 24,070 mg $BaSO_4$.

$C_5H_{11}O_6NS_2$ (245,21)	Ber.	C 24,47	H 4,52	N 5,71	S 26,15
	Gef.	„ 24,36	„ 4,74	„ 6,43	„ 26,09.

0,0868 g Subst. verbrauchen 3,53 ccm $^n/_{10}$-NaOH (Phenolphtalein). Äquivalentgewicht gef. 246.

Gegen Säuren, auch in der Hitze, ist das Dimesyl-d,l-alanin wie die Glycokoll-verbindung sehr beständig. Ebenso wird es in der Kälte durch überschüssige $^n/_{10}$-NaOH wenn überhaupt, dann nur sehr langsam verändert. 0,0868 g Subst. zeigten nach 3 Stunden in 13,53 ccm $^n/_{10}$-NaOH bei 20° beim Zurücktitrieren mit $^n/_{10}$-HCl (9,90) eine Hydrolyse von nur 0,03 Proc. In der Hitze spaltet Natronlauge recht rasch 1 Äquivalent Säure ab: 0,1009 g Subst. in 16,13 ccm (4 Äquivalent) $^n/_{10}$-NaOH ergaben nach 90 Minuten auf dem Wasserbad beim Zurücktitrieren mit $^n/_{10}$-HCl (7,75 ccm) eine Abspaltung von 1,03 Äquivalent Säure. Auch hier scheint die Hydrolyse in 2 Richtungen zu verlaufen. Bei einem präparativen Versuch[1]) wurden aus 1,5 g Subst. nach 1-stündigem Erhitzen in 20,0 ccm 2 n-NaOH 0,242 g Mesylamid isoliert. Dimesylamid wurde auch hierbei nicht erhalten.

Dimesylimid (X).

Das saure Filtrat von der Darstellung des Mesyl-d,l-alanins (vgl. Nr. IX) wird i. V. zur Trockne verdampft, der Rückstand mit je 100 ccm Aceton 2-mal bei Zimmertemperatur ausgezogen und das Aceton der vereinigten Auszüge verjagt. Der dabei zurückbleibende Sirup erstarrt zum Teil krystallin. Nach Abpressen auf Ton verbleiben etwa 3 g Krystalle, die nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus 1 Teil Eisessig (starke Verluste) bei 154,5—155,5° (korr.) schmelzen.

Zur Analyse wurde über P_2O_5 und festem NaOH getrocknet (78°, 2 mm, $^1/_2$ Stunde lang).

5,076 mg Subst.: 2,585 mg CO_2, 1,940 mg H_2O. — 3,112 mg Subst.: 0,223 ccm N_2 (23°, 745 mm). — 12,900 mg Subst.: 34,120 mg $BaSO_4$.

$C_2H_7O_4NS_2$ (173,17)	Ber.	C 13,86	H 4,07	N 8,08	S 37,03
	Gef.	„ 13,89	„ 4,28	„ 8,10	„ 36,33.

[1]) Vgl. auch Anm. 1 S. 178.

Das Dimesylimid ist eine starke Säure, die gegen Kongo sauer reagiert.

0,2122 g Subst. verbrauchen (Phenolphtalein) 12,19 ccm $^n/_{10}$-NaOH. Äquivalentgewicht gef. 174.

Die Substanz zieht an der Luft 1 Mol. Krystallwasser an. Gewichtszunahme von 0,4148 g getrockneter Substanz bei 20° in mit Wasserdampf gesättigtem Raum in 2 Tagen 0,0439 g. In weiteren 9 Tagen keine Zunahme mehr. Für 1 Mol. H_2O ber. 10,40, gef. 10,58.

Das wasserfreie Dimesylimid ist leicht löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, Aceton, Eisessig, Essigester, Dioxan, Butanol und Pyridin. Es löst sich wenig in Äther, Benzol und Chloroform und ist so gut wie unlöslich in Tetrachlorkohlenstoff und Petroläther.

Eine einfache und ergiebige Methode zur Gewinnung des Dimesylimids wird an anderer Stelle veröffentlicht.

Dimesyl-glycin-äthylester (XI).

1,73 g wasserfreies Dimesylimid werden portionsweise in 2 g (1,8 Mol.) Diazoessigester eingetragen. Tritt die Reaktion nicht bei der ersten Zugabe ein, so erwärmt man bis zur Gasentwicklung. Die ganze Reaktion ist nach 2—3 Minuten beendet. Nach Verdünnen mit 10 ccm heißem absoluten Alkohol krystallisiert beim Abkühlen der Dimesyl-glycylester rein und in sehr guter Ausbeute (2,18 g = 85 Proc. d. Th.) aus.

Die Substanz ist leicht löslich in Aceton, ebenso in der Wärme in Alkohol, Methanol, Benzol, Chloroform, Dioxan, Eisessig, Essigester, Butanol und Pyridin, schwerer in heißem Wasser, fast unlöslich in Tetrachlorkohlenstoff und so gut wie unlöslich in Äther und Petroläther.

Zur Analyse wurde die aus 15 Volumteilen absolutem Alkohol 2-mal umkrystallisierte Substanz über P_2O_5 (20°, 2 mm, 24 Stunden lang) getrocknet. Schmelzp. 107,5—108,5° (korr.).

5,347 mg Subst.: 5,500 mg CO_2, 2,410 mg H_2O. — 3,367 mg Subst.: 0,153 ccm N_2 (21,5°, 775 mm). — 16,369 mg Subst.: 29,125 mg $BaSO_4$.

$C_6H_{13}O_6NS_2$ (259,23)	Ber.	C 27,77	H 5,05	N 5,40	S 24,74
	Gef.	„ 28,05	„ 5,04	„ 5,37	„ 24,44.

Die Substanz wird ebenfalls in sehr guter Ausbeute und Reinheit auch gewonnen durch Kochen von Dimesyl-glycyl-chlorid (vgl. oben) mit 15 Teilen wasserfreiem Alkohol.

Durch starke Salzsäure wird der Ester glatt zu *Dimesyl-glycyl-glycin* verseift ($^1/_2$ Stunde rückkochen in etwa 5 Teilen konz. Salzsäure).

Monomesyl-glycylglycin (XII).

2,28 g Glycinanhydrid werden mit 11 ccm (1,1 Mol.) 2n-NaOH bis zur Auflösung gerührt. Die so erhaltene

Lösung des Glycylglycins wird bei 3,5° mit 2,3 g (1,5 ccm = 1 Mol.) Mesylchlorid und 9 ccm (0,9 Mol.) 2n-NaOH wie bei I mesyliert. Nach Ansäuern mit konz. Salzsäure und mehrstündigem Aufbewahren im Kühlschrank krystallisiert Dimesylglycyl-glycin (0,65 g = 11 Proc. d. Th. berechnet auf Glycinanhydrid; vgl. weiter unten) aus. Das Filtrat wird i. V. zur Trockne eingedampft, der Rückstand im Exsiccator über festem NaOH vollständig getrocknet und dann mit warmem Aceton ausgezogen. Nach Verjagen des Acetons krystallisiert das Monomesyl-glycylglycin aus (2,3 g = 55 Proc. d. Th.). Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus sehr wenig Wasser, etwa $^3/_4$ Volumteilen, wird, allerdings unter erheblichen Verlusten, die reine Substanz vom Schmelzp. 130° gewonnen.

Sie löst sich leicht in Wasser, Methanol, Alkohol, Aceton, Dioxan, Eisessig und Pyridin. Wenig löslich ist sie in Essigester und Chloroform, so gut wie unlöslich in Benzol, Äther, Petroläther und Tetrachlorkohlenstoff. Zur Analyse wurde sie über P_2O_5 (78°, 2 mm, 24 Stunden lang) getrocknet.

4,599 mg Subst.: 4,895 mg CO_2, 2,020 mg H_2O. — 4,264 mg Subst.: 0,498 ccm N_2 (22°, 752 mm). — 11,907 mg Subst.: 13,210 mg $BaSO_4$.

$C_5H_{10}O_5N_2S$ (210,16)	Ber.	C 28,55	H 4,80	N 13,33	S 15,25
	Gef.	„ 29,03	„ 4,91	„ 13,37	„ 15,24.

0,0821 g Subst. verbrauchen (Phenolphtalein) 3,910 ccm $^n/_{10}$-NaOH. Äquivalentgewicht gef. 210.

Durch konzentrierte heiße Salzsäure wird die Peptidbindung rasch gespalten:

0,500 g Monomesylglycylglycin wurden in 6 ccm konz. HCl (1,12) rückgekocht. Beim Abkühlen krystallisierten 0,303 g (83 Proc. d. Th.) Mesylglycin aus (Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt). Gegen $^n/_{10}$-NaOH ist das Monomesylglycyl-glycin auch auf dem Wasserbad recht beständig. Erst beim Kochen der Lösung in einem Überschuß von $^n/_{10}$-NaOH tritt Hydrolyse der Peptidbindung ein. Diese kann durch Zurücktitrieren mit $^n/_{10}$-HCl, Zusatz von Formollösung und Titrieren mit $^n/_{10}$-NaOH bestimmt werden. Sie beträgt nach 4-stündigem Rückkochen in 5—6 Mol. $^n/_{10}$-NaOH 26 Proc., nach 12 Stunden 56 Proc.

Dimesyl-glycylglycin (XIII).

Die Substanz tritt als Nebenprodukt der Darstellung von Monomesyl-glycylglycin auf (vgl. oben). Sie kann außer-

dem in sehr guter Ausbeute durch weitere Mesylierung des Monomesyl-glycylglycin erhalten werden. Am einfachsten geht man vom Glycinanhydrid aus.

5,70 g Glycinanhydrid werden mit 30 ccm (1,2 Mol.) 2n-NaOH bis zur Lösung gerührt. Die Lösung wird mit Äther überschichtet und dann (wie bei I) im Verlauf einer Stunde bei etwa 12—15° mit 24 g (16 ccm = 4,2 Mol.) Mesylchlorid und 155 ccm (6,2 Mol.) 2n-NaOH versetzt. Nachdem eine halbe Stunde bei gleicher Temperatur weitergerührt ist, wird durch Zusatz von überschüssiger konz. Salzsäure das Dimesylglycyl-glycin ohne Störung durch den Äther in schönen dünnen farblosen Plättchen gefällt. Die Ausbeute betrug 10,8 g (das ist 75 Proc. d. Th.). Zur Reinigung wird die Substanz aus 30 Teilen Wasser umkrystallisiert. In den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln ist sie schwer bis unlöslich. Sie schmilzt (unter Zers.) bei 248—250° (korr.).

Trotz ihrer Schwerlöslichkeit kann die Substanz ebenso wie Dimesylverbindungen von anderen Oligopeptiden mit Natronlauge titriert werden. Nur muß man dabei die Natronlauge sehr langsam zusetzen und nicht über Zimmertemperatur arbeiten, da sonst durch überschüssige Natronlauge bei höherer Temperatur Zersetzungen eintreten. Endpunkt der Titration ist die bleibende Rotfärbung von Phenolphtalein nach dem Inlösunggehen aller Substanz.

Zur Analyse wurde im Vakuumexsiccator über P_2O_5 getrocknet.

5,408 mg Subst.: 4,975 mg CO_2, 2,080 mg H_2O. — 4,157 mg Subst.: 0,339 ccm N_2 (22°, 758 mm). — 10,319 mg Subst.: 16,770 mg $BaSO_4$.

$C_6H_{12}O_7N_2S_2$ (288,23) Ber. C 24,98 H 4,20 N 9,72 S 22,25
Gef. „ 25,08 „ 4,30 „ 9,44 „ 22,32.

0,1945 g Subst. verbrauchen 6,83 ccm $^n/_{10}$-NaOH (Phenolphtalein, vgl. oben). Äquivalentgewicht gef. 285.

Die gleiche Substanz wird beim Umsatz von Dimesylglycylchlorid mit Glycokoll erhalten[1]).

Dimesyl-glycyl-glycin wird durch Kochen in konz. Salzsäure recht glatt an der Peptidbindung hydrolysiert. Das Dimesylglycokoll läßt sich leicht isolieren:

3,0 g Subst. wurden in 40 ccm konz. HCl (1,12) 3 Stunden rückgekocht. Beim Abkühlen schieden sich 2,05 g krystalliner Niederschlag, ein Gemisch von viel Dimesylglycokoll mit etwas noch unverändertem Dimesylglycylglycin ab. Das Dimesylglycokoll wird daraus leicht durch Ausziehen mit Aceton (bei Zimmertemperatur) gewonnen: 1,85 g vom Schmelzp. 184—185° (korr.). Das salzsaure Filtrat liefert nach dem Verdampfen zur Trockne und Ausziehen mit Aceton (bei Zimmertemperatur) weitere 0,2 g Dimesylglycokoll, Gesamtausbeute also 2,25 g Dimesylglycokoll aus 2,8 g umgesetztem Dimesylglycylglycin, das sind

[1]) Vgl. auch Anm. 1 S. 178.

etwa 92 Proc. d. Th. Das abgespaltene Glycokoll wurde in Form einer Verbindung 2 Glycokoll.1 HCl als Rückstand der Acetonextraktion so gut wie quantitativ nachgewiesen.

Gegen Alkali ist das Dimesylglycylglycin sehr empfindlich.

Schon bei 0° spaltet $^n/_{10}$-NaOH 1 Äquivalent Säure ab. Bei Anwendung von 5 Äquivalenten NaOH sind nach 30 Minuten schon 93 Proc. dieser Hydrolyse nachweisbar. Die präparative Verfolgung ergab — wie bei den Dimesyl-aminosäuren — keinen einfachen Vorgang. Es konnte nur Mesylamid in schlechter Ausbeute und unreiner Form sichergestellt werden. Beim Erwärmen mit Alkali wird die Peptidbindung mit aufgespalten!

Monomesyl-glycylglycin-äthylester (XIV).

Die stark salzsauren Filtrate einer Reihe von Versuchen zur Gewinnung des Dimesylglycylglycins (aus insgesamt 15 g Glycinanhydrid) wurden i. V. bei einer Badtemperatur von 30° möglichst weit eingedampft und der Rückstand mehrmals mit absolutem Alkohol ausgezogen. Dabei trat unter dem Einfluß der noch vorhandenen Salzsäure Veresterung ein. Die vereinigten Alkoholauszüge wurden nach Klärung mit Carboraffin i. V. zur Trockne eingedampft, der zurückbleibende Sirup mit Aceton aufgenommen, die Lösung filtriert und wieder eingedampft und der dann nach längerer Zeit zum Teil krystallisierende Rückstand auf Ton abgepreßt. Durch Verreiben der Krystalle mit n-Butanol und Umkrystallisieren aus n-Butanol wurden 1 g des Esters erhalten. Durch Lösen in Aceton, Klären der Lösung mit Carboraffin oder Silicagel, Zusatz von Butanol und Verjagen des Acetons bei Zimmertemperatur i. V. kann die Substanz gereinigt werden. Nach mehrmaliger Reinigung schmilzt sie bei 106°, reagiert neutral und schmeckt bitter. Sie ist leicht löslich in Alkohol, Aceton, Chloroform und Wasser, wenig in Essigester und Äther, so gut wie unlöslich in Petroläther. Zur Analyse wurde sie über P_2O_5 (78°, 2 mm, 24 Stunden lang) getrocknet.

5,366 mg Subst.: 6,995 mg CO_2, 2,710 mg H_2O. — 3,882 mg Subst.: 0,400 ccm N_2 (21°, 746 mm). — 9,850 mg Subst.: 9,600 mg $BaSO_4$. — 3,016 mg Subst.: 3,000 mg AgJ (Äthoxylbestimmung).

$C_7H_{14}O_5N_2S$ (238,17)

Ber.	C 35,27	H 5,92	N 11,75	S 13,46	$C_2H_5.O$ 18,91
Gef.	„ 35,55	„ 5,65	„ 11,74	„ 13,39	„ 19,08.

Dimesyl-glycyl-l-leucin (XV).

Eine Lösung von 3,76 g Glycyl-l-leucin[1]) in 10 ccm (1 Mol. 2-n-NaOH wurde (wie bei I) unter Kühlung mit Eiswasser im Laufe einer Stunde mit 7,6 g (5,4 ccm = 3,3 Mol.) Mesylchlorid und 50 ccm

[1]) E. Fischer u. J. Steingroever, A. 365, 167 (1909).

(5 Mol.) 2n-NaOH mesyliert (beste Temperatur 5—7°). Nach weiteren 20 Minuten langem Rühren wird von geringen ungelösten Trübungen abfiltriert, mit konz. Salzsäure angesäuert und der dabei entstehende, allerdings meist noch mit sirupösen Substanzen verunreinigte Niederschlag auf Ton abgepreßt. Rohausbeute 6,0 g, das ist 85 Proc. d. Th. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus etwa 10 Teilen Wasser schmilzt die in schönen Nadeln krystallisierte Substanz bei 171° (korr.). Sie löst sich leicht in Alkohol, Methanol, Aceton, Essigester und heißem Wasser, schwer in Äther, Benzol und Chloroform, so gut wie gar nicht in Petroläther und Tetrachlorkohlenstoff. Zur Analyse wurde über P_2O_5 (78° 2 mm, 2 Stunden lang) getrocknet.

4,700 mg Subst.: 5,910 mg CO_2, 2,600 mg H_2O. — 2,817 mg Subst.: 0,195 ccm N_2 (20,5°, 747 mm). — 12,202 mg Subst.: 16,665 mg $BaSO_4$.

$C_{10}H_{20}O_7N_2S_2$ (344,28)	Ber.	C 34,86	H 5,86	N 8,13	S 18,62
	Gef.	„ 34,29	„ 6,19	„ 7,91	„ 18,76.

0,1149 g Subst. werden durch 3,37 ccm $^n/_{10}$-NaOH neutralisiert (Phenolphtalein). Äquivalentgewicht gef. 341.

$[\alpha]_D^{20} = -0{,}26° \times 2{,}13/0{,}0507 \times 1 \times 1{,}056 = -10{,}3°$ (in n-NaOH).

Die alkoholische Lösung der Substanz zeigt praktisch keine Drehung; nach Zusatz von Natronlauge ist wieder Linksdrehung zu beobachten.

Dimesyl-diglycylglycin (XVI).

Eine Lösung von 0,95 g Diglycylglycin[1]) in 2,5 ccm (1 Mol.) 2n-NaOH wurde mit Äther überschichtet und unter Kühlung mit Wasser unter 10°, sonst wie bei I, im Lauf von 30 Minuten mit 3 g (2 ccm = 5 Mol.) Mesylchlorid und 20 ccm 2n-NaOH (8 Mol.) mesyliert. Nach Ansäuern mit konz. Salzsäure fällt das Dimesyl-diglycylglycin aus. Ausbeute 0,77 g, etwa 50 Proc. d. Th. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus etwa 7 Teilen heißem Wasser schmilzt die Substanz — lange Nadeln — bei 233,5—234° (korr.) (unter Zers.). In den üblichen organischen Lösungsmitteln ist die Verbindung so gut wie unlöslich. Zur Analyse wurde über P_2O_5 (20°, 2 mm, 24 Stunden lang) getrocknet.

5,226 mg Subst.: 5,340 mg CO_2, 1,990 mg H_2O. — 3,112 mg Subst.: 0,327 ccm N_2 (21,5°, 755 mm). — 3,864 mg Subst.: 6,118 mg Benzidinsulfat. — 0,1472 g Subst.: 4,26 ccm $^n/_{10}$-NaOH (Phenolphtalein).

	$C_{18}H_{15}O_8N_3S_2$ (345,23)				
Ber.	C 27,81	H 4,38	N 12,17	S 18,57	Äquival.-Gew. 345,23
Gef.	„ 27,87	„ 4,26	„ 12,10	„ 17,99	„ 346

Dimesyl-triglycylglycin (XVII).

2,4 g Triglycylglycin[1]), gelöst in 5 ccm (1 Mol.) 2n-NaOH und mit Äther überschichtet, wurde wie bei I mit 6,0 g

[1]) E. Fischer, B. 37, 2500 (1904).

(4,0 ccm = 5 Mol.) Mesylchlorid und 40 ccm (9 Mol.) 2 n-NaOH bei 10—15° mesyliert. Nach dem Ansäuern mit konz. Salzsäure krystallisiert das Dimesyl-triglycylglycin, die Hauptportion im Laufe von einigen Tagen, ein kleiner Rest dann noch im Laufe von Wochen, aus. Gesamtausbeute 1,9 g = 48 Proc. d. Th. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus 1,5 Teilen Wasser schmilzt die Substanz bei 173° (korr.).

In der Kälte ist sie in den meisten gebräuchlichen Lösungsmitteln schwer bis unlöslich. In der Hitze löst sie sich in Wasser und Eisessig, ein wenig auch in Alkohol, Essigester und Pyridin. Zur Analyse wurde über P_2O_5 (20°, 2 mm, 24 Stunden lang) getrocknet.

4,842 mg Subst.: 5,295 mg CO_2, 2,020 mg H_2O. — 2,947 mg Subst.: 0,348 ccm N_2 (23°, 760 mm). — 9,420 mg Subst.: 10,785 mg $BaSO_4$.

$C_{10}H_{18}O_9N_4S_2$ (402,30) Ber. C 29,38 H 4,51 N 13,93 S 15,49
Gef. „ 29,82 „ 4,67 „ 13,62 „ 15,73.

0,1124 g Subst. verbrauchen 2,81 ccm $^n/_{10}$-NaOH (Phenolphtalein). Äquivalentgewicht gef. 400.

Mesyl-sarkosylsarkosin (XVIII).

7,2 g Sarkosinanhydrid, gelöst in 16 ccm (1,8 Mol.) 5 n-NaOH wurden mit 12 g (8 ccm = 2,3 Mol.) Mesylchlorid und 19 ccm (2,1 Mol.) 5 n-NaOH bei 5—7°, im Verlauf von 40 Minuten, wie bei I, mesyliert. Beim Ansäuern mit konz. Salzsäure fallen 7,6 g Mesylsarkosylsarkosin (70 Proc. d. Th.) aus. Nach Umkrystallisieren aus 1 Teil Wasser oder aus absolutem Alkohol schmilzt die Verbindung bei 145° (korr.). Sie ist löslich in Pyridin, sonst in der Kälte meist schwer bis unlöslich. In der Hitze löst sie sich in Wasser, Alkohol, Dioxan und Eisessig. Zur Analyse wurde über P_2O_5 (78°, 2 mm, 2 Stunden lang) getrocknet.

4,808 mg Subst.: 6,240 mg CO_2, 2,580 mg H_2O. — 4,106 mg Subst.: 0,424 ccm N_2 (22°, 752 mm). — 11,722 mg Subst.: 11,580 mg $BaSO_4$.

$C_7H_{14}O_5N_2S$ (238,17) Ber. C 35,27 H 5,92 N 11,76 S 13,46
Gef. „ 35,40 „ 6,14 „ 11,82 „ 13,57.

0,1197 g Subst. werden von 5,05 ccm $^n/_{10}$-NaOH neutralisiert (Phenolphtalein). Äquivalentgewicht gef. 237.

(Abgeschlossen am 31. August 1940.)

[Mitteilungen aus dem Chemischen Laboratorium der Bayer. Akad. der Wissenschaften zu München.]

Über die Flügelpigmente der Schmetterlinge. VIII.

Pterobilin, der blaue Farbstoff der Pieridenflügel;

von *Heinrich Wieland* und *Arnold Tartter**).

Mit 4 Figuren.

(Eingelaufen am 7. August 1940.)

Wenn man die von Wachs befreiten Flügel des Kohlweißlings mit kaltem Wasser extrahiert, erhält man eine grüne Lösung, die sich im Vakuum ohne Zersetzung einengen läßt und aus der dann mit Ammoniumsulfat der an Eiweiß gebundene Farbstoff vollständig ausgefällt werden kann[1]). Schon bei der Berührung mit schwachen Säuren wird die sehr lockere Bindung zwischen farbiger Komponente und Eiweiß gelöst. Dieses flockt aus und der Farbstoff wird in organischen Lösungsmitteln, wie Chloroform, Essigester, Methanol mit schön *blauer* Farbe löslich. In Alkalien löst es sich mit grüner Farbe, ebenso in starken Säuren. Im Gegensatz zu der früheren Angabe, daß es ein grünes und ein blaues Chromoproteid geben soll, haben wir nur ein blaues Chromoproteid festgestellt.

Bei der Verarbeitung der Flügelpigmente von rund 1 Million Kohlweißlingen, die wir der fördernden Mithilfe der Schulverwaltungen der ostmärkischen Länder verdanken, konnte der interessante Farbstoff in einer Menge von 200 mg isoliert und näher charakterisiert werden. Er krystallisiert in dunkelblauen Stäbchen und liefert einen schön krystallisierten Methylester, der eine außerordentliche Ähnlichkeit mit dem Dimethylester des *Glaukobilins* besitzt. Jedoch

*) Dissertation, Universität München, 1940.

[1]) Vgl. III. Mitteilung. A. 530, 155 (1937).

enthält der Ester unseres Farbstoffs nach mehreren, gut untereinander stimmenden Analysen, 4 Atome Wasserstoff weniger als Glaukobilinester $C_{35}H_{42}O_6N_4$. Der Farbstoff ist also isomer mit *Biliverdin.* Er zeigt alle Merkmale der *Gallenfarbstoffe* und wird daher als *Pterobilin* bezeichnet.

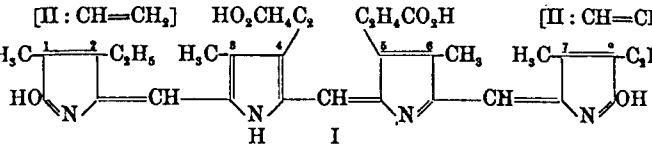
Das blaue Pigment wurde bei den 3 häufigsten *Kohlweißling-Arten*, Pieris brassicae, P. rapae und P. napi angetroffen; die Flügel des *Baumweißlings* (P. crataegi) enthalten den Farbstoff nicht in nachweisbarer Menge. Beim *Citronenfalter* (Gonepterix rhamni) wurde er auch angetroffen. Verhältnismäßig viel Pterobilin ließ sich aus den Flügeln zweier brasilianischer *Catopsilien*, C. rurina und C. statira gewinnen. Ob der Farbstoff aus den Flügeln von *Vanessen*, den Gräfin Linden im wäßrigen Extrakt durch die Gmelinreaktion als Gallenfarbstoff erkannt hat[1]), mit Pterobilin identisch ist, müßte durch Isolierung der Substanz geprüft werden. Die Identität erscheint aber wahrscheinlich.

Bei der chemischen Charakterisierung des Pterobilins und bei seiner Abgrenzung von bekannten Gallenfarbstoffen sind uns die reichen Erfahrungen des H. Fischerschen Instituts, die uns in dankenswerter Weise durch die Herren Doz. W. Siedel und E. Grams vermittelt wurden, von größtem Nutzen gewesen.

Die scharfe Unterscheidung des Pterobilins von den isomeren Gallenfarbstoffen Biliverdin und Uteroverdin geht schon aus der Verschiedenheit der Schmelzpunkte der Dimethylester und aus der Schmelzpunktserniedrigung ihrer Gemische hervor. Vor allem aber unterscheidet sich Pterobilinester von den Estern der genannten Isomeren durch seine große Beständigkeit gegenüber konz. Schwefelsäure. Eine Probe der Substanz, in konz. Schwefelsäure gelöst, war nach 9-stündigem Erhitzen bei 100° noch zum großen Teil unverändert, während Biliverdinester und die ihm nahestehenden Gallenfarbstoffe unter diesen Umständen in kurzer Zeit völlig zerstört werden. Die große Beständigkeit hat Pterobilin mit Glaukobilin gemeinsam.

[1]) Arch. Physiol. 98, 1 (1903).

Dem Glaukobilin kommt auf Grund seiner Synthese durch W. Siedel[1]) Formel I zu.



I

Im Biliverdin (II) sind die beiden Äthylgruppen durch Vinyl ersetzt, und dieser Umstand bedingt den grundsätzlichen Unterschied der beiden Farbstoffe gegenüber konz. Schwefelsäure. Pterobilin kann demnach hinsichtlich der Anordnung der β-Substituenten dem in der Formel wiedergegebenen Bilirubin-Typ nicht angehören. Gegen die Annahme, es sei mit Glaukobilin stellungsisomer sprechen schon die Analysen; sein Ester ist auch verschieden von den Estern zweier synthetischer Glaukobiline[1]) IIIα und XIIIα; zudem hat W. Siedel festgestellt, daß bei der Oxydation von Pterobilin kein Äthyl-methyl-maleinimid entsteht.

Der Vergleich des Debye-Scherrer-Diagramms von Pterobilinester mit dem der Glaukobilinester und auch von Biliverdinester läßt nach den Aufnahmen von W. Siedel und H. Plieninger für die beiden Gruppen von Gallenfarbstoffen einen durchaus verschiedenartigen Habitus erkennen (Fig. 3 und 4 auf der am Schluß der Mitteilung angefügten Tafel).

In der *Ultraviolett-Absorption* des Pterobilinesters, deren Messung wir Frl. Dr. F. Pruckner verdanken, macht sich ein Einfluß von Vinylgruppen, die z. B. bei den Porphyrinen eine beachtliche Verschiebung der Maxima ins langwellige Gebiet bewirken, kaum bemerkbar. Die Kurve (Fig. 1) unterscheidet sich nur wenig von der des Glaukobilinesters IXα. Die ausgeprägten Maxima liegen bei den gleichen Wellenlängen; ein schwächer ausgeprägtes Absorptionsmaximum ist allerdings um 9 mμ in dem zu erwartenden Sinne verschoben. Ferner sind die Extinktionskoeffizienten beim Pterobilinester durchgehend etwas größer. Als Lösungsmittel diente Dioxan.

[1]) H. **237**, 10 (1935).

	Max. I		Max. II		Max. III	
	mμ	log ε	mμ	log ε	mμ	log ε
Pterobilinester. .	364	4,72	324	4,46	286	4,27
Glaukobilinester[1])	363	4,67	315	4,39	286	4,25

Die Absorption im Sichtbaren hat bei beiden Estern ihr Maximum bei 640 mμ.

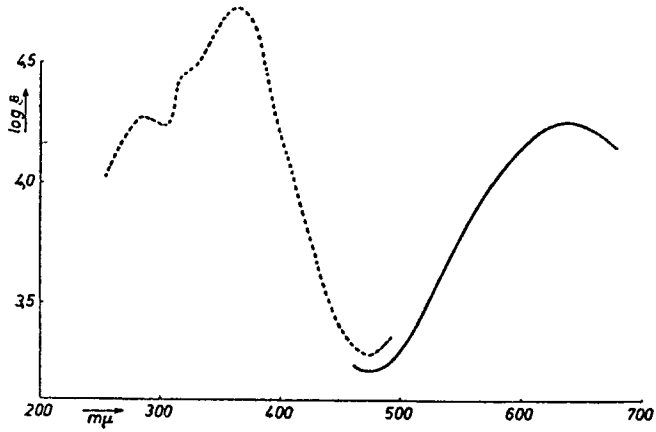
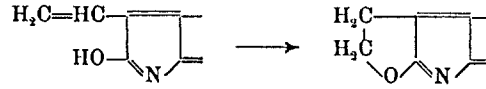


Fig. 1.

Wir haben an die Möglichkeit gedacht, die beiden im Pterobilin anzunehmenden Vinylgruppen könnten sich an den beiden äußeren β-Stellungen befinden und gemäß einer Annahme von H. Fischer[2]) mit den benachbarten Hydroxylen zu einem Hydrofuranring sich kondensiert haben:



Dadurch hätten die anomalen, dem Glaukobilin ähnlichen Eigenschaften des Pterobilins eine Erklärung finden können. Aber auch diese Möglichkeit ist auszuschließen. Denn Pterobilinester enthält *drei* aktive Wasserstoffatome, also außer

[1]) A. Stern u. F. Pruckner, Z. Physik. Chem. (A) **182**, 118 (1938).
[2]) H. **232**, 254 (1935).

NH noch zwei OH-Gruppen. Ferner gibt der Ester schon in der Kälte ein *Zinksalz*, in dem 2 H-Atome durch Zink ersetzt sind.

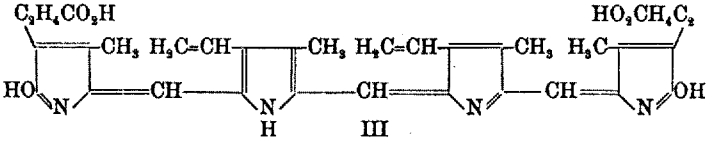
Eine wichtige Stütze für das Vorhandensein zweier Vinylgruppen im Pterobilin erblicken wir in einer Beobachtung, die E. Grams bei der Oxydation des Zinksalzes mit Jod gemacht hat. Bei dieser Reaktion geben die Glaukobilinester, ebenso auch Biliverdin- und Pterobilinester eine rot fluorescierende Lösung mit der Absorptionsbande im Bereich von 630—624 mμ. Unmittelbar nach Zugabe des Jods liegt dieses Maximum für Biliverdin und Pterobilin — nicht aber für Glaukobilin — bei 641 mμ, um dann, beim Pterobilin besonders rasch, auf die kleinere Wellenlänge abzugleiten[1]).

Die chemischen und physikalischen Eigenschaften von Pterobilin machen den Schluß sehr wahrscheinlich, daß in ihm ein Abkömmling der Bilitriengruppe mit $4\,CH_3$-, $2\,C_2H_4CO_2H$- und $2\,CH=CH_2$-Gruppen in den β-Stellungen vorliegt. Die Anordnung dieser Substituenten muß aber von der im Bilirubin bzw. Biliverdin (Formel II) verschieden sein. Bilirubin leitet sich vom Hämin ab und gehört demgemäß dem in der Natur am häufigsten vertretenen Anordnungstyp III an.

Gallenfarbstoffe vom Typ I, der in mehreren natürlichen Porphyrinen nachgewiesen ist, würden Methyl- und Propionsäurerest an C_5 und C_6 (Formel I) vertauscht enthalten. Dieser geringfügige Stellungsunterschied dürfte die Anomalien von Pterobilin kaum befriedigend erklären. Man wird vielmehr zu der Hypothese berechtigt sein, daß im Pterobilin ein neuer Grundtyp vorliegt, in dem die Vinylgruppen durch die besondere Anordnung der Substituenten geschützt und in ihrem optischen Einfluß blockiert sind. Sollte sich Pterobilin auch vom Hämin ableiten, so läge die Vorstellung nahe, daß die oxydative Aufspaltung, die bei der Bildung des Bilirubins zwischen den Pyrrolringen I und II erfolgt, im Falle des Pterobilins die Verbindung

[1]) Vgl. auch H. Fischer u. H. Reinecke, H. 265, 12 (1940).

zwischen III und IV gelöst hat. Ein solcher Eingriff würde für Pterobilin zur Formel III führen.



Die Spärlichkeit des Materials verbietet weitere Versuche zur Konstitutionsaufklärung auf dem Wege des Abbaus. Es ist aber zu hoffen, daß der Fischersche Arbeitskreis durch die Synthese von Pterobilin das Problem zur Lösung bringen wird.

Versuchsteil.

Isolierung von Pterobilin.

Die mit Äther vorbehandelten Pieridenflügel werden mit einer gerade ausreichenden Menge Wasser durchgeknetet und abgepreßt. Nach Wiederholung dieser Behandlung werden die grünblauen wäßrigen Extrakte vereinigt und etwa auf ein Zehntel des ursprünglichen Volumens im Vakuum eingeengt.

Nach den früheren Angaben[1]) wird das Chromoproteid durch Sättigung der wäßrigen Lösung mit Ammoniumsulfat ausgeflockt und nach Aufnehmen in Wasser fraktioniert gefällt. Bei der Spaltung mit verd. Salzsäure und Ausschütteln mit Essigester erhält man sowohl aus der blauen als auch aus der grünen Fraktion die gleiche *blaue* Komponente. Die grüne Fraktion stellt demnach eine Mischung von Pterobilin-proteid und einem gelben Bestandteil dar. Die zeitraubende fraktionierte Fällung wurde später nicht mehr angewandt.

Im Vorversuch erwies sich die Spaltung des Chromoproteids mit kalter verd. Salzsäure und Extraktion mit Essigester, Chloroform oder Äther erfolgreich.

Das umgefällte Produkt wird mit wenig Wasser und einigen Tropfen 2 n-Salzsäure versetzt und nach einigen

[1]) A. **530**, 163 (1937).

Minuten mit Essigester 3—4-mal ausgeschüttelt. Die schmutzig-gelbe wäßrige Phase enthält danach nur noch farbloses oder graugelb gefärbtes Eiweiß. Bei größeren Ansätzen tritt stets Koagulation ein, wodurch die Abtrennung des organischen Lösungsmittels erschwert wird.

Eine von diesem Nachteil befreite Methode fand sich in der Behandlung des gefällten Proteids mit *Methylalkohol.* Nach zweimaliger Extraktion bleibt praktisch farbloses Eiweiß zurück.

Die wäßrigen Extraktionen des Farbstoffs sollen möglichst bald aufgearbeitet werden. Denn man beobachtete, daß bei ausgefälltem Chromoproteid, aber auch bei Lösungen, nach längerem Aufbewahren die Farbstoffkomponente durch Methanol nur mehr schwer abgespalten wurde. Zusatz von einigen Tropfen verd. Salzsäure war in diesen Fällen vorteilhaft, doch blieb der Eiweißrückstand auch nach mehrmaligem Extrahieren schwach grün.

Krystallisiertes Pterobilin.

Die methylalkoholische grünstichig blaue Lösung wird mit Essigester und Wasser bis zur Trennung in 2 Schichten versetzt. Pterobilin geht mit rein blauer Farbe in das organische Lösungsmittel; die wäßrig alkoholische Phase enthält einen bräunlich gelben Farbstoff.

Zur Reinigung führt man das Pterobilin mit verd. Sodalösung in sein Natriumsalz über. Beim Neutralisieren der alkalischen Lösung mit Essigsäure fällt der Farbstoff aus oder kann mit organischen Mitteln wieder aufgenommen werden. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Einengen der filtrierten Essigesterlösung i. V. krystallisiert der Schmetterlingsfarbstoff in kleinen blauen Nädelchen aus. Nach Umkrystallisation aus Methanol zeigen die Krystalle bis 310° weder Schmelz- noch Zersetzungspunkt.

Veresterung mit methanolischer Salzsäure.

Pterobilin wird in methanolischer Salzsäure gelöst und bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Nach 2 Stunden ist die Veresterung beendet. Die Lösung wird nun in verd. Sodalösung gegossen und mit Essigester ausgeschüttelt. Zur Abtrennung einer gelben Verunreinigung wird mit 0,5 n-Natron-

lauge und Wasser mehrmals ausgewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Beim Einengen i. V. scheidet sich der *Pterobilin-dimethylester* in kleinen blauen Krystallprismen ab (Fig. 2 auf der Tafel). Sie sind sehr schwer löslich in Äther, schwer in den Alkoholen, ziemlich schwer in Essigester, leicht in Chloroform und Pyridin. Der Ester läßt sich mit $^n/_1$-Salzsäure aus der ätherischen Lösung ausschütteln, während Glaukobilin-ester schon von $^n/_{10}$-Säure reichlich aufgenommen wird.

Veresterung mit Diazomethan.

Pterobilin wird in Essigester gelöst und mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan versetzt. Nach 5 Minuten wird mit wenig verd. Salzsäure überschüssiges Diazomethan zerstört und die Lösung mit $^n/_2$-Alkali ausgewaschen. Die alkalische Phase ist nur schwach gelb gefärbt, die Veresterung also quantitativ erfolgt. Nach Trocknen und Einengen i. V. werden wieder die kleinen, meist in Büscheln angeordneten, nadelförmigen Krystalle erhalten.

Präparative Darstellung von Pterobilin-dimethylester aus Flügeln von Catopsilia rurina.

Der wäßrige Farbstoffextrakt aus 125 g Flügeln entspr. etwa 6000 Schmetterlingen, wurde i. V. eingeengt und mit Ammoniumsulfat zu 60 Proz. gesättigt. Das zur Reinigung umgefällte Chromoproteid wurde abgeschleudert und direkt 3-mal mit Methanol digeriert; die erste Extraktion hatte einen blaugrünen, die folgenden zeigten einen rein blauen Farbton.

Nach Verdünnen mit Wasser wurde das Pterobilin in Essigester übergeführt und mit Diazomethan wie oben beschrieben verestert. Durch Einengen der getrockneten Lösung erhielt man 10 mg Krystallisat vom Schmelzp. 224° (korr. 232°).

Zur Reinigung wurde 2-mal aus heißem Methanol umkrystallisiert. Zurückgewonnen wurden 8 mg Pterobilinester. Der Schmelzpunkt blieb konstant (Analyse Nr. I).

Später wurde zur Krystallisation in wenig Chloroform gelöst und das Chloroform unter Eindampfen i. V. durch Methanol verdrängt.

Nach derselben Methode wurden erhalten aus den Flügeln von

etwa	1000000	Kohlweißlingen . .	180 mg	kryst. Pterobilinester
aus	13000	Catops. statira . . .	31 mg	„ „
„	20000	Catops. rurina . . .	47 mg	„ „

Vereinfachte Darstellung von Pterobilinester.

Nachdem das gefällte Chromoproteid von etwa 500000 Kohlweißlingen mit Methanol ausreichend digeriert war, wurden die vereinigten Methanolauszüge i. V. auf etwa 100 ccm eingeengt. Dabei fiel das Roh-pterobilin als grün-blauschwarzer Körper in einer Menge von 130 mg aus. Durch weiteres Einengen konnte nochmals ein hellgrüner Niederschlag von 210 mg gewonnen werden. Die Verarbeitung des letzteren ergab 11 mg Pterobilinester, der Rest bestand zum größten Teil aus anorganischen Salzen.

120 mg des Rohfarbstoffs wurden in 12 ccm Pyridin gelöst und nach Zugabe von 10 ccm Essigester mit Diazomethan in Äther verestert. Nun wurde der Diazomethanüberschuß und das Pyridin durch eine entsprechende Menge $^n/_1$-Salzsäure entfernt, mit verd. Natronlauge und Wasser ausgewaschen. Da beim Stehen nur ein kleiner Teil des Farbstoffesters auskrystallisierte, wurde die Lösung i. V. eingeengt, im Exsiccator zur Trockne gebracht und mit Methanol ausgewaschen. Erhalten wurden 57 mg Rohkrystallisat.

Nach Lösen in Chloroform und Verdrängen des letzteren durch Methanol auf dem Wasserbad konnten 35 mg kryst. Pterobilinester erhalten werden. Nun wurde nochmals in 20 Tropfen heißen Pyridins gelöst, mit heißem Essigester versetzt und rasch filtriert. Beim Erkalten krystallisierte der Ester zum größten Teil in feinen prismatischen Stäbchen aus (Analyse IV).

Aus der Mutterlauge wurde mit 7 ccm 2 n-Salzsäure das Pyridin entfernt; dann wurde mit Wasser ausgewaschen und im Exsiccator eingeengt, wobei sich eine weitere Menge des Esters abschied.

Analysen.

Präparat I und II waren aus Cat. rur., III—VII aus Kohlweißlingen gewonnen.

II und III wurden nach dem Äther-Salzsäure-Verfahren gereinigt; V—VII stellen das gleiche Präparat dar, auf verschiedene Weise nacheinander umkrystallisiert. Zunächst wurde V durch Lösen in Chloroform und Verdrängen des Chloroforms durch Methanol, VI durch zwei-

maliges Umkrystallisieren aus warmem Methylalkohol und schließlich VII durch Adsorption aus methanolischer Chloroformlösung an Al_2O_3 und Elution durch Cloroform erhalten. Getrocknet wurde bei 120° i. V.

Präp.	mg Sub.	mg CO_2	mg H_2O	mg Sub.	ccm N_2	Temp.	Druck
I	4,183	10,390	2,345	3,104	0,262	22°	715
II	3,025	7,632	1,671	2,941	0,249	25°	728
III	4,548	11,573	2,795	3,544	0,288	24°	728
IV	4,487	11,345	2,570				
V	4,202	10,648	2,325				
VI	3,846	9,747	2,178	3,632	2,801 mg AgJ		
VII	3,647	9,245	2,103				

Präparat	C %	H %	N %	OCH_3
I	67,75	6,27	9,18	—
II	68,81	6,18	9,29	—
III	69,40	6,88	8,95	—
IV	68,95	6,41	—	—
V	69,11	6,19	—	—
VI	69,12	6,34	—	10,19
VII	69,13	6,45	—	—
Gef. im Mittel	68,90	6,39	9,14	10,19
Ber. für $C_{35}H_{38}O_6N_4$ (610,7)	68,83	6,27	9,18	10,16
„ „ $C_{35}H_{40}O_6N_4$ (612,7)	68,61	6,58	9,14	10,13
„ „ $C_{35}H_{42}O_6N_4$ (614,7)	68,38	6,90	9,11	10,09

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs. Lösungsmittel Anisol.

4,694 mg Subst. entwickelten bei 24° (718 mm) 0,468, bei 80° 0,548 ccm CH_4. Aktive H-At. gef. bei 24° 2,41: bei 80° 2,79.

Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt.

(Gemessen mit Mikro-Heiztisch nach Kofler und Hilbck.)

Pterobilin: ab 200° geringe Sinterung und Schwarzfärbung, bis 315° kein Schmelzpunkt.

Pterobilinester aus:

1. Pieriden . . . . . Schmelzp.: 232/3°.
2. Cat. stat. . . . . „ 233/4°.
3. Cat. rur. . . . . „ 234°.
4. *Glaukobilinester* IXα „ 230°.

Mischschmelzpunkte aus:

1. und 4. . . . . Schmelzp. 215°.
2. „ 4. . . . . „ 216/7°.
3. „ 4. . . . . „ 216/7°.
1. „ 3. . . . . „ 231/2°.
2. „ 3. . . . . „ 233°.

Im Schmelzpunktröhrchen wurde gefunden:

Pterobilinester	Schmelzp.	224°.
Biliverdinester	„	215°.
Mischschmelzpunkt . . .	„	208/9°.

Pterobilinester schmilzt bei 232—234° mit blauer Farbe, wird dann bald violettstichig und bei etwa 275° rotviolett, bei 300° gelbbraun.

Glaukobilinester IXα schmilzt bei 230° mit blauer Farbe, wird erst bei 260—270° violett und bei höherer Temp. bräunlich bis gelb.

Eigenschaften und Reaktionen von Pterobilin.

Gmelinreaktion. Pterobilinester wurde in Chloroform gelöst und mit konz. Salpetersäure überschichtet. Die blaue Chloroformlösung wurde erst grün, dann wieder blau, rotviolett, orange, gelb und verblaßte schließlich zu farblos.

Verhalten gegen konz. Schwefelsäure. Pterobilinester wurde in konz. Schwefelsäure (mit blauer Farbe) gelöst und auf dem Dampfbad erhitzt. Nach 1 Stunde war die Lösung etwas schmutzigblau geworden; sie wurde weiter erhitzt (im ganzen 9 Stunden), ohne daß sich der Farbton der Lösung veränderte. Nach dem Abkühlen konnte aus der verdünnten, neutralisierten Lösung der Farbstoff durch Ausschütteln mit der früheren blauen Farbe in Essigester übergeführt werden.

Bei der gleichen Behandlung blieb die blaue Farbe von Glaukobilinester IXα auch unverändert; Biliverdinester und Uteroverdinester hatten die anfangs grüne Farbe nach 30 Minuten in gelb verwandelt.

Zinksalz. Pterobilinester wird in wenig Chloroform gelöst und in eine methanolische Zinkacetatlösung gegeben. Schon in der Kälte krystallisiert aus der grünen Lösung das Zinkkomplexsalz in feinen grünen Nadeln aus. Nach Abdampfen des Chloroforms i. V. werden die Krystalle abgetrennt, in wenig Chloroform aufgenommen und erneut durch Methanolzugabe in fast quantitativer Ausbeute zurückerhalten. Das Zinksalz hat bis 300° keinen Schmelzpunkt.

4,493 mg Subst. (bei 80° i. V. getr.): 10,250 mg CO_2, 2,196 mg H_2O, 0,554 mg ZnO.

$C_{35}H_{36}O_6N_4Zn$ (674,0)	Ber.	C 62,36	H 5,38	Zn 9,70
	Gef.	„ 62,22	„ 5,47	„ 9,91.

Oxydation mit Jod. Pterobilinester wird in wenig Chloroform gelöst und mit Methanol verdünnt; bei Zugabe von methanolischem Zinkacetat erfolgt Farbumschlag nach Grün. Auch bei längerem Aufbewahren mit oder ohne Ammoniak tritt keine Fluorescenz auf. Mit Jod wird der Farbstoff rasch oxydiert, die grüne Lösung wird wieder blau und zeigt eine starke Rotfluorescenz.

E. Grams beobachtete bei sofortiger Messung die Hauptbande bei 241 mμ, die unregelmäßig nach Blau abgleitet, meistens bis 627 mμ, einmal bis 623 mμ, bei einem Versuch nur bis 639 mμ.

Bei der Oxydation des Zinksalzes mit Chinon konnte Frl. Dr. Fr. Pruckner folgende Banden messen:

I 637 mμ II 585 mμ: Int.: I ≫ II.

Jodzugabe verursachte ein sofortiges Abfallen der Banden (Hauptbande unter 627 mμ).

„Ferrobilin". Pterobilinester wird in Eisessig gelöst und heiß mit einer Lösung von Eisenchlorid in Eisessig versetzt. Aus der blauen Lösung wurde beim Erkalten kein Krystallisat erhalten. Beim Einengen und nach Zusatz von Äther krystallisierten violettblaue formlose Blättchen aus. Sie sind in Chloroform unlöslich, in Äther schwer, in Methanol dagegen leicht löslich.

Zur Reinigung wurde in heißem HCl-haltigem Methanol aufgenommen und heiß mit Äther versetzt. Beim Erkalten fielen glitzernde Blättchen aus, die bis 300° keinen Schmelzpunkt haben. Die Analysen lassen keinen Schluß auf die Zusammensetzung der Komplexverbindung zu.

4,320 mg Subst.: (bei 80° i. V. getr.; Abnahme 5 Proc.): 7,106 mg CO_2, 1,668 mg H_2O, 0,599 mg Fe_2O_3.

C 44,8 H 4,32 Fe 9,7.

Fig. 2. Pterobilin-dimethylester (50-fach).

Debye-Scherrer-Diagramme.

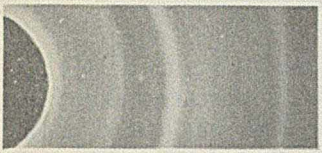


Fig. 3. Pterobilin-dimethylester.

Fig. 4. Glaukobilinester*) (IX α).

Fig. 5.
6-Desoxy-leukopterin (synth.).

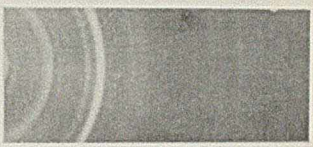


Fig. 6. 6-Desoxy-leukopterin
(aus Leukopterinchlorid).

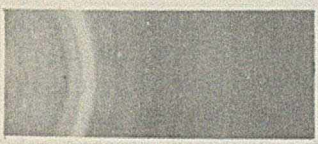


Fig. 7.
Nat. Desoxy-leukopterin.

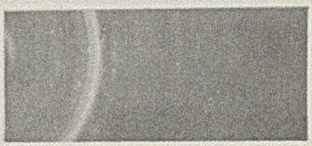


Fig. 8. Nat. Desoxy-leukopterin
(nach HJ-Behandlung).

*) W. Siedel u. H. Möller, H. 264 (1940), Tafel II; H. Fischer u. H. Reinecke, H. 265, 9 (1940).

Fig. 2, 3, 4: Heinrich Wieland und Arnold Tartter,
„Über die Flügelpigmente der Schmetterlinge. VIII". (Seite 197).

Fig. 5, 6, 7, 8: Heinrich Wieland, Arnold Tartter
und Robert Purrmann,
„Über die Flügelpigmente der Schmetterlinge. IX". (Seite 209).

Über die Flügelpigmente der Schmetterlinge. IX.

„Anhydro-leukopterin" und „Purpuroflavin";

von *Heinrich Wieland*, *Arnold Tartter* und *Robert Purrmann*.

Mit 4 Figuren auf einer Tafel.

(Eingelaufen am 18. August 1940.)

Durch unsere letzten Untersuchungen ist die Formel I für Leukopterin sehr wahrscheinlich geworden. Wenn wir bisher neben der einfachen Formel $C_6H_5O_3N_5$ auch noch eine solche von doppeltem Molekulargewicht berücksichtigt haben, so geschah dies deshalb, weil in einer früheren Mitteilung[1]) ein dem Leukopterin sehr nahestehender Begleiter beschrieben war, der auf Grund einer vorläufigen Untersuchung als Anhydro-leukopterin aufgefaßt wurde. Dieses Pterin, das sich vom Leukopterin durch seine etwas größere Löslichkeit unterscheidet, geht mit Nitrit in konz. Schwefelsäure in *Desimino-leukopterin*[2]), mit Chlorwasser in dasselbe *Leukopterin-glycol*[3]) über, das auch aus Leukopterin unter den gleichen Bedingungen entsteht. Auf Grund der analytischen Daten und der übereinstimmenden Reaktionsweise hatte man zwischen Leukopterin und „Anhydro-leukopterin" die in der Bezeichnung ausgedrückte Beziehung von Hydrat zu Anhydrid angenommen, obwohl eine gegenseitige Umwandlung der beiden Pterine weder in der einen noch in der anderen Richtung möglich war.

Der früher angewandten Leukopterinformel $C_{19}H_{19}O_{11}N_{15}$ entsprach das dreifache Anhydrid $C_{19}H_{13}O_8N_{15}$, auf das die Analysenwerte für Anhydro-leukopterin mit Ausnahme des etwas zu hohen Wasserstoffwertes befriedigend stimmten.

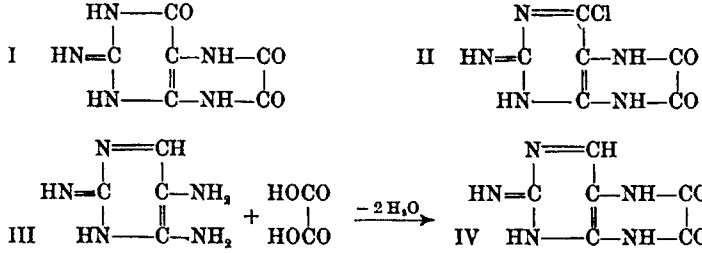
Ber.	C 39,36	H 2,27	N 36,28
Gef.	„ 39,13	„ 2,78	„ 36,70.

[1]) A. **507**, 237 (1933). [2]) A. **544**, 175 (1940).
[3]) A. **530**, 162 (1937).

Von einer Leukopterinformel der einfachen Molekel $C_6H_5O_3N_5$ wie I war nun eine Anhydroverbindung nicht abzuleiten (eher noch von der ebenfalls für Leukopterin diskutierten Formel der Guanin-8-carbonsäure), wohl aber von einer verdoppelten Formel, wie sie in der VI. Mitteilung[1]) angeführt ist.

Diese letzte Rücksichtnahme auf eine mehrmolekulare Formel für Leukopterin kann jetzt fallen gelassen werden. Die erneute Untersuchung des sog. Anhydro-leukopterins hat zu dem Ergebnis geführt, daß dieses Pterin kein Anhydro-, sondern ein *Desoxy*-Derivat des Leukopterins ist. *Desoxy-leukopterin*, wie wir die Verbindung nunmehr nennen, hat die Zusammensetzung $C_6H_5O_2N_5$ und ist so ein Isomeres von Xanthopterin. Es ist uns aber bisher nicht gelungen, wie im Falle des Xanthopterins, das Desoxy-leukopterin zu Leukopterin zu oxydieren. Wir können auch nicht sagen, ob bei der Reaktion mit salpetriger Säure und der mit Chlor in erster Stufe Leukopterin entsteht oder ob die Desimino-Verbindung und das Glycol zu den entsprechenden Derivaten des Leukopterins oxydiert werden.

Nachdem die Oxydationsversuche erfolglos geblieben waren, schlugen wir den entgegengesetzten Weg ein, in der Absicht, vom *Leukopterinchlorid* (II) durch Ersatz von Chlor durch Wasserstoff zum Desoxy-leukopterin zu gelangen. Die Einführung von Chlor in Leukopterin wird zweifellos an C_8 erfolgen. Wenn unsere Vermutung zutraf, sollte dem natürlichen Desoxy-leukopterin die Formel IV zukommen.



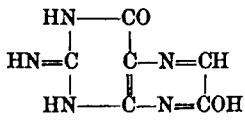
[1]) A. 544, 170 (1940), Formel (XII).

Der Ersatz des Chlors durch Wasserstoff begegnete unerwarteten Schwierigkeiten. Erst durch längere Einwirkung von rauchender Jodwasserstoffsäure auf Leukopterinchlorid wurde das Ziel erreicht[1]). Das auf diese Weise gewonnene Desoxy-leukopterin war mit dem natürlichen *nicht* identisch. Seine Konstitution ließ sich auf synthetischem Weg von R. Purrmann scharf beweisen.

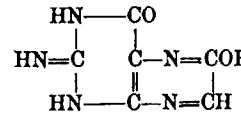
Das schon bekannte 2,4,5-Triamino-pyrimidin (III) wurde mit Oxalsäure verschmolzen, wobei in guter Ausbeute die gleiche Substanz (IV) entstand, die durch Reduktion aus Leukopterin erhalten worden war und die wir als *6-Desoxy-leukopterin* bezeichnen.

Mit diesen Feststellungen ist dargetan, daß im natürlichen Desoxy-leukopterin nicht das an C_6 haftende Hydroxyl des Leukopterins durch Wasserstoff ersetzt ist, wenn Formel I für Leukopterin zutrifft. Dann sollte dieser Ersatz an einem der beiden Sauerstoffatome der Oxalylgruppe eingetreten sein (V oder VI), was zu einem interessanten Isomerieverhältnis zwischen natürlichem Desoxy-leukopterin und *Xanthopterin* führen würde. Es kann aber auch eine vom *Adenin* abgeleitete Formel (VII) für Desoxy-leukopterin

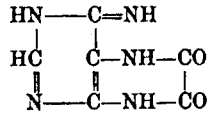
V



VI



VII

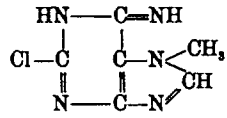


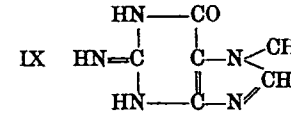
nicht ausgeschlossen werden. Emil Fischer[2]) hat nämlich gefunden, daß sich *7-Methyl-6-amino-2-chlor-purin* (VIII) unter der Einwirkung von verdünnten Alkalien in *7-Methyl-6-oxy-2-amino-purin* (IX) umwandelt.

---

[1]) In der Puringruppe ist diese Methode von E. Fischer angewandt worden. B. 31, 2619 (1898).

[2]) B. 31, 542 (1898).

VIII 

IX 

Desoxy-leukopterin reagiert mit rauchender Jodwasserstoffsäure augenblicklich unter Jodausscheidung. Es entsteht eine Hydroverbindung, die ebenso leicht wieder dehydriert wird. Denn wenn man die Lösung von der Hydrierung, in der sich 2 Äquivalente Jod titrieren lassen, mit Wasser verdünnt, wird das Jod rasch wieder verbraucht und Desoxy-leukopterin zurückgebildet. Die Reduktion mit Jodwasserstoff bildet ein ausgezeichnetes Verfahren zur Trennung von Leukopterin und Desoxy-leukopterin, da Leukopterin ungelöst bleibt.

Die Reduktion von *Xanthopterin* mit Jodwasserstoff erfolgt ebenfalls augenblicklich. Jedoch wird das farblose Hydrierungsprodukt, das man auf diesem Weg krystallisiert gewinnen kann, beim Verdünnen der Lösung durch das entstandene Jod nicht sofort wieder dehydriert.

Wir kennen somit 3 Desoxy-leukopterine $C_6H_5O_2N_5$, nämlich *Xanthopterin*, die natürlich vorkommende Verbindung, das *frühere „Anhydro-leukopterin"* und das durch Reduktion aus Leukopterin-chlorid wie auch durch Synthese gewonnene *6-Desoxy-leukopterin.*

Außer dem sog. Anhydroleukopterin bedarf das in der II. Mitteilung[1]) erwähnte *Isoleukopterin* der Aufklärung. Man glaubte, daß diese Verbindung durch Einwirkung von konz. Schwefelsäure auf Leukopterin entstanden sei und wurde zu dieser Annahme geführt durch die Ergebnisse der Titration mit $^n/_{10}$-Alkali, die gegenüber dem Leukopterin eine größere Zahl saurer Gruppen (6 gegen 4) erkennen ließen. Die Wiederholung der Titration, von Leukopterin wie von Isoleukopterin, durch Herrn P. Decker zeigte nun, daß bei dem früher angewandten Verfahren, bei dem in sehr verdünnter alkoholischer Suspension titriert wurde, außerordentlich stark schwankende, viel zu niedrige Werte erhalten

[1]) A. 507, 237 u. 246 (1933).

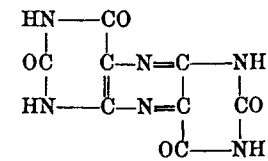
werden, daß also dieses Verfahren unbrauchbar ist. Ein Unterschied zwischen Leukopterin und Isoleukopterin trat aber dabei nicht zutage.

Dagegen ließ sich über das in der Hitze gefällte, unlösliche Bariumsalz für Leukopterin wie auch für Isoleukopterin übereinstimmend der erwartete Äquivalenzwert für eine 2-basische Säure (bezogen auf $C_6H_5O_3N_5$) bestimmen. Das Isoleukopterin existiert demnach nicht. Dasselbe gilt für das sog. *Pseudo-leukopterin*, das früher kurz erwähnt wurde[1]) und das man nur auf Grund mehrerer zu niedrig ausgefallener Stickstoffbestimmungen als eine besondere Verbindung angesehen hatte. Vermutlich hat man es nur mit verunreinigtem Leukopterin zu tun gehabt.

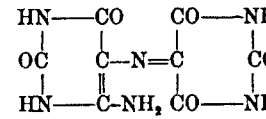
Das sogenannte Purpuroflavin.

In Hinsicht auf die Wirkung chromophorer Gruppen in kondensierten heterocyclischen Systemen hat uns ein von B. Hepner und Mitarbeitern[2]) erwähntes Kondensationsprodukt von 2,6-Dioxy-4,5-diamino-pyrimidin mit Alloxan interessiert, dem der genannte Autor die Formel X zuschreibt. Wir finden in der Literatur keine näheren Angaben über die Darstellungsweise dieser Verbindung, auch keine Analysenangaben; in dem angeführten Bericht nur die Beschreibung, daß sie goldbraune Krystalle bilde.

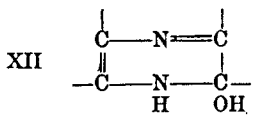
X



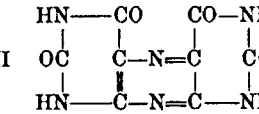
XI



XII



XIII



Da für eine Substanz der Formel X kein Anlaß zu so tiefer Farbe besteht, haben wir uns die Reaktion angesehen

[1]) Ebenda S. 263.

[2]) Congr. Chim. Ind. Paris 17, I, 228 (1937).

und dabei folgendes festgestellt. Wenn man eine wäßrige Lösung von Alloxan, in der die äquivalente Menge des (sehr schwer löslichen) Dioxy-diamino-pyrimidins suspendiert ist, 12 Stunden sich selbst überläßt, findet man den ganzen Einsatz in eine einheitliche Krystallisation dunkelbrauner glänzender Nädelchen umgewandelt. Das Kondensationsprodukt, das in Wasser mit carminroter Farbe schwer löslich ist, wird von Alkalien mit intensiv violetter Farbe aufgenommen. Diese Färbung geht aber fast augenblicklich in ein sattes Gelb mit starker blauer Fluorescenz (unter der Quarzlampe) über und beim Ansäuern der Lösung erhält man die umgewandelte Säure in Gestalt *hell*gelber, beständiger Krystalle. Die gleiche Veränderung des tieffarbigen Primärproduktes erfolgt auch sofort beim Erhitzen der dunklen Krystalle mit Säuren oder auch schon mit Wasser. Die kalte wäßrige Lösung wird nach einiger Zeit völlig entfärbt, nach längerem Stehen ebenfalls gelb.

Nach den Analysen enthält das von Hepner als Purpuroflavin bezeichnete primäre Kondensationsprodukt ein Mol Wasser mehr, als der von ihm angenommenen Formel (X) entsprechen würde. Demnach hat nur eine der beiden Aminogruppen des Dioxy-diamino-pyrimidins sich mit dem Alloxan unter Wasserabspaltung kondensiert, zu einer der Purpursäure nahe stehenden Verbindung, die wir als *4-Amino-purpursäure* (XI) auffassen.

Erst unter der Wirkung von Alkalien, Säuren oder erhöhter Temperatur, auch beim längeren Verweilen der Substanz in Lösung kommt die Ringkondensation zustande. Das hellgelbe Umwandlungsprodukt hat die Zusammensetzung und die Eigenschaften des *Bis-alloxazins* (XIII), dessen schwache Färbung seiner Konstitution durchaus entspricht. Ein Purpuroflavin existiert also nicht.

Die farblose Zwischenstufe, die sich aus Amino-purpursäure in kalter wäßriger Lösung bildet, wird wohl in der Teilformel XII richtig wiedergegeben sein. Das Auftreten einer vorübergehenden Rotfärbung bei der Kondensation von o-Diaminen mit Alloxan ist bereits von Kühling[1]) und von

[1]) B. 39, 1326 (1906).

Sachs[1]) beobachtet worden. Es handelt sich dabei offenbar um Verbindungen, die XI analog gebaut sind. In unserem Fall ist, dank der Schwerlöslichkeit des Stoffs die Isolierung des Zwischenprodukts möglich gewesen.

Natürliches Desoxy-leukopterin (A. Tartter).

Die Verbindung wurde nach den früheren Angaben[2]) vom Rohleukopterin abgetrennt, öfters umgefällt und zur Analyse bei 150° i. V. getrocknet.

3,765, 4,256 mg Subst.: 5,442, 6,166 mg CO_2, 1,027, 1,046 mg H_2O. — 2,722 mg Subst.: 0,941 ccm N_2 (22°, 718 mm).

$C_6H_5O_2N_5$ (179,1)	Ber.	C 40,21	H 2,81	N 39,11
	Gef.	„ 39,42, 39,51	„ 3,05, 2,75	„ 37,79
Frühere Werte		„ 39,13	„ 2,78	„ 36,70.

Die zu niederen Werte für Stickstoff haben in der Gruppe der Pterine (und Purine) nichts Auffallendes.

Desoxy-leukopterin gibt wie Leukopterin die Murexidreaktion; ammoniakalische Silbersalzlösung wird nicht reduziert. Das Natriumsalz ist blaß hellgelb gefärbt. Die Lösung in $^n/_1$-Soda fluoresciert deutlich blau.

Reduktion mit Jodwasserstoff. 100 mg Desoxy-leukopterin werden in 2,5 ccm Jodwasserstoffsäure (1,96) gelöst; sofortige Jodausscheidung. Wenn man mit Wasser auf 10 ccm verdünnt, wird das anfangs freigewordene Jod sofort reduziert. Dabei werden 89 mg Desoxy-leukopterin wieder ausgefällt.

Zur Analyse wurde aus NaOH-HCl heiß umgefällt und i. V. bei 130° getrocknet.

4,413 mg Subst.: 6,419 mg CO_2, 1,106 mg H_2O.

$C_6H_5O_2N_5$ (179,1)	Ber.	C 40,21	H 2,81
	Gef.	„ 39,67	„ 2,81.

Das so zurückerhaltene Präparat unterscheidet sich in seinen Eigenschaften wie Löslichkeit, Murexidreaktion, nicht vom Ausgangsmaterial[3]).

[1]) B. **41**, 3959 (1908). [2]) A. **507**, 261 (1933).

[3]) Vgl. auch die Debye-Scherrer-Diagramme Fig. 7 u. 8 auf der voranstehenden Tafel.

Jodtitration. 37 mg (0,21 Mmol) Desoxy-leukopterin wurden in 1 ccm entfärbter HJ (1,96) gelöst und das erhaltene Jod mit Natriumthiosulfatlösung direkt titriert. Verbrauch: 4,8 ccm $^n/_{10}$-Thiosulfat. Ber. 4,2 ccm.

Bestimmung des Desoxy-leukopterins im Rohleukopterin.

200, 500, 130 mg Rohleukopterin werden in Jodwasserstoffsäure (1,96) aufgeschlämmt, öfters durchgerührt, nach 2-stündigem Stehen im verschlossenen Gefäß vom ungelösten Leukopterin auf einer Glasfilterplatte abgesaugt und mit Jodwasserstoffsäure nachgewaschen. Beim Verdünnen des Filtrates mit Wasser werden 36, 86, 26 mg (entsprechend 18, 17,2, 20 Proc.) Desoxy-leukopterin erhalten.

6-Desoxy-leukopterin (IV).

Leukopterin-chlorid[1]) wird in verdünnter Natronlauge mit Kohle aufgekocht, filtriert und in wenig heiße $^n/_1$-Salzsäure gegeben; erhalten werden praktisch *farblose* kleine Krystallstäbchen, die zur Analyse bei 110° i. Hochv. getrocknet wurden.

4,179 mg Subst.: 2,805 mg AgCl.

$C_6H_4O_2N_5Cl$ (213,6) Ber. Cl 16,60 Gef. Cl 16,60.

Die Reduktion. 100 mg Leukopterin-chlorid werden in 2 ccm mit ebensoviel Eisessig verdünnter rauchender Jodwasserstoffsäure bis zur Lösung auf dem Heiznetz etwa 10 Minuten lang erhitzt. Die durch Jodausscheidung stark braun gefärbte Lösung wird mit Wasser verdünnt, der ausgefallene Niederschlag abgeschleudert, mit SO_2-haltigem Wasser ausgewaschen, in $^n/_1$-Natronlauge aufgenommen und in heiße $^n/_1$-Essigsäure getropft. Erhalten werden 71 mg = 85 Proc. d. Th. mikrokrystalline Substanz, die zur Analyse nochmals umgefällt und bei 130° i. V. getrocknet wurde.

3,304, 3,447 mg Subst.: 4,906, 5,036 mg CO_2, 0,945, 0,962 mg H_2O. — 2,624, 2,555 mg Subst.: 0,905 (25°, 717 mm), 0,911 (25°, 721 mm) ccm N_2.

$C_6H_5O_2N_5$ (179,1)

Ber.	C 40,21	H 2,81	N 39,11
Gef.	„ 40,50, 39,85	„ 3,20, 3,12	„ 37,26, 38,75.

[1]) A. 507, 244. Das Chlorid wird hier als *hellgelb* beschrieben.

Beim Aufbewahren des Leukopterinchlorids in rauchender Jodwasserstoffsäure bei Raumtemperatur tritt im Laufe einiger Tage ebenfalls Reduktion zu 6-Desoxy-leukopterin ein.

6-Desoxy-leukopterin gibt keine Murexidreaktion, löst sich leicht in warmer $^n/_1$-Salzsäure und wird bei starkem Einengen der Lösung in Form großer Prismen zurückerhalten. In $^n/_1$-Soda fluoresciert es stärker blau als das natürliche Desoxy-leukopterin, unter der Lampe etwa gleichstark hellblau. Der Vergleich mit dem synthetischen 6-Desoxy-leukopterin (vgl. unten) ergab in jeder Hinsicht vollkommene Übereinstimmung. Auch das Debye-Scherrer-Diagramm, für dessen Aufnahme wir Herrn H. Plieninger danken, war bei beiden Substanzen das gleiche (vgl. Fig. 5 u. 6 auf der Tafel).

Synthese von 6-Desoxy-leukopterin (R. Purrmann).

Die Reduktion des 2,4-Diamino-5-nitro-pyrimidins zum 2,4,5-*Triamino-pyrimidin* geschieht nach der Vorschrift von O. Isay[1]). Die entzinnte salzsaure Lösung wird aber im Exsiccator eingedunstet. Dabei krystallisiert ein Chlorhydrat der Base in derben, farblosen Spießen.

250 mg Chlorhydrat des 2,4,5-Triamino-pyrimidins werden mit 300 mg Natriumoxalat und 2 g krystallisierter Oxalsäure verrieben und im Ölbad im Verlauf von 15 Minuten bei gelegentlichem schwachen Evakuieren auf 260° erhitzt. Der erkaltete Rückstand wird in 50 ccm $^n/_5$-Natronlauge bis zur Entfärbung mit Tierkohle gekocht und in 20 ccm siedende 2n-Essigsäure filtriert. Ausbeute: 175 mg feines farbloses Krystallpulver. Murexidprobe negativ. In alkalischer Lösung im Tageslicht deutliche, unter der Lampe starke, blaue Fluorescenz. Löslich in Alkalien und 2n-Salzsäure, unlöslich in Essigsäure. Aus $^n/_{10}$-Salzsäure krystallisiert die freie Verbindung in derben Stäbchen.

Zur Analyse wurde noch einmal wie oben umgefällt und bei 130° i. V. getrocknet.

3,897 mg Subst.: 5,765 mg CO_2, 1,038 mg H_2O. — 2,425 mg Subst.: 0,882 ccm N_2 (25°, 721 mm).

$C_5H_5O_2N_5$ (179,1)	Ber.	C 40,21	H 2,81	N 39,11
	Gef.	„ 40,35	„ 2,98	„ 39,54.

[1]) B. 39, 262 (1906).

„Iso-leukopterin".

Titration der Bariumsalze von Leukopterin und „Iso-leukopterin" (P. Decker).

75—100 mg Leukopterin wurden in 20 ccm $^n/_{10}$-NaOH gelöst, mit 50 ccm Wasser verdünnt und 0,4 g Bariumchlorid in 50 ccm Wasser in der Siedehitze zutropfen gelassen, wobei das Ba-Salz in gut filtrierbarer Form, einmal sogar krystallin in mikroskopischen Nädelchen ausfiel. Der Niederschlag wurde auf ein kleines Faltenfilter gesammelt, mit heißem Wasser gewaschen und mitsamt dem Filter in 15 ccm $^n/_{10}$-HCl 5 Minuten gekocht. Die überschüssige Säure wurde heiß mit $^n/_{10}$-Lauge gegen Methylrot zurücktitriert.

107,0, 89,8, 91,0 mg Leukopterin verbrauchten 1,174, 0,904, 0,944 ccm $^n/_{10}$-HCl entspr. einem Äquivalent von 91,0, 99,4, 96,5; ber.: 195/2 = 97,5.

74,0 mg „Iso-leukopterin", ebenfalls in das Ba-Salz übergeführt, verbrauchten 0,725 ccm $^n/_{10}$-HCl entspr. einem Äquivalent von 101,8.

Die Kondensation von 2,6-Dioxy-4,5-diamino-pyrimidin mit Alloxan (A. Tartter).

4-Amino-purpursäure (XI).

235 mg 2,6-Dioxy-4,5-diamino-pyrimidin werden in 4 ccm kaltem Wasser aufgeschlemmt und mit 235 mg Alloxan in 4 ccm Wasser versetzt; dabei tritt sofort Rotfärbung auf. Nach öfterem Durchrühren und Stehen über Nacht bei Raumtemperatur ist das Kondensationsprodukt in feinen rotvioletten Nadeln durchkrystallisiert; unverändertes Ausgangsmaterial war nicht mehr zu finden. Nun wird scharf abgesaugt und im Vakuumexsiccator getrocknet. Die jetzt braunen Krystalle mit gelb-violettem Oberflächenglanz sind leicht hygroskopisch und können unverändert nicht umkrystallisiert werden. Ausbeute 495 mg.

4,125 mg Subst. (bei 130° i. V. getr., Abnahme 6 Proc.): 5,472 mg CO_2, 0,938 mg H_2O. — 2,650 mg Subst.: 0,755 ccm N_2 (24°, 723 mm).

$C_8H_6O_5N_6$ (266,2)	Ber.	C 36,10	H 2,27	N 31,58
	Gef.	„ 36,18	„ 2,54	„ 31,22.

Bis 270° zeigt die Substanz keinen Schmelzpunkt, noch tritt Verfärbung ein. Erhitzt man über freier Flamme, so werden die braunen Krystalle vorübergehend gelb und verkohlen dann.

Amino-purpursäure löst sich in $^n/_1$-Natronlauge mit blau-violetter Farbe; der Farbton schlägt augenblicklich nach Gelb um und verändert sich nicht mehr beim Erwärmen. Bringt man die Substanz in verdünnte heiße Salzsäure oder Schwefelsäure, so erhält man schwach hellgelb gefärbte Krystallprismen von *Bis-alloxazin* (XIII), die bis 270° weder schmelzen noch sich verfärben. Beim Abrauchen mit Salpetersäure (1:1) werden sie nicht angegriffen. Aus heißer $^n/_1$-Sodalösung krystallisiert beim Erkalten das Natriumsalz des Bis-alloxazins in feinen hellgelben Nadeln.

Zur Analyse wurde aus Natronlauge mit verd. Salzsäure heiß umgefällt und bei 130° i. V. getrocknet.

3,756, 4,176 mg Subst.: 5,400, 5,953 mg CO_2, 0,635, 0,727 mg H_2O. — 2,102 mg Subst.: 0,618 ccm N_2 (22, 718 mm).

$C_8H_4O_4N_6$ (248,16)	Ber.	C 38,72	H 1,63	N 33,87
	Gef.	„ 39,21, 38,88	„ 1,89, 1,95	„ 32,27.

Titration: 12,0 mg Subst. gelöst in 2,00 ccm $^n/_{10}$-NaOH, versetzt mit 5 ccm neutralem Alkohol; zurücktitriert mit 0,92 ccm $^n/_{10}$-HCl; Verbrauch 1,08 ccm $^n/_{10}$-NaOH.

Äquiv. Ber. 248/2 = 124 Gef. 111.

Über Kobusin, ein neues Aconitum-Alkaloid*).

XV. Mitteilung über Aconitum-Alkaloide;

von *Harusada Suginome* und *Fumio Shimanouti.*

Mit 1 Figur im Text.

[Aus dem Chemischen Institut der Kaiserlichen Universität Hokkaido, Sapporo.]

(Eingelaufen am 10. August 1940.)

Auf Grund langjähriger mühevoller Arbeiten haben R. Majima und seine Mitarbeiter[1]) festgestellt, daß die in Ostasien wachsenden Aconitumarten *Aconitin* $C_{64}H_{47}O_{11}N$, *Mesaconitin* $C_{33}H_{45}O_{11}N$, *Hypaconitin* $C_{33}H_{45}O_{10}N$ und *Jesaconitin* $C_{35}H_{49}O_{22}N$, von denen einige immer miteinander gemischt auftreten, enthalten. Später haben R. Majima und S. Morio[2]) in Aconitum luciduculum, Nakai, ein neues nicht giftiges, dem Atisin[3]) nahestehendes Alkaloid, das *Luciduculin* $C_{24}H_{35}O_4N$, aufgefunden.

Alle diese Alkaloide wurden aus dem Extrakt, der nach dem Eindampfen des Alkohols in Wasser aufgenommen wurde, durch Fällung mit Ammoniak oder Sodalösung isoliert und die in der Mutterlauge gelösten Nebenalkaloide blieben ununtersucht.

Gelegentlich verarbeiteten wir Aconitum sachalinense, um reines Jesaconitin zu gewinnen. Die Extraktion mit Alkohol und die darauffolgende Aufarbeitung gab das erwartete Jesaconitin.

---

*) Vorgetragen auf der 61. Jahresversammlung der japanischen chemischen Gesellschaft zu Tokio am 5. April 1939.

[1]) R. Majima, H. Suginome u. S. Morio, B. 57, 1456 (1924); R. Majima u. S. Morio, B. 57, 1472 (1924); A. 476, 171 (1929); S. Morio, A. 476, 181 (1929); R. Majima u. S. Morio, A. 476, 194, 203 (1929).

[2]) B. 65, 549 (1932).

[3]) Wright, Year Book of Pharmacy, 1879, 442; H. A. D. Jowett, Soc. 69, 1518 (1896); J. P. C. Chandrasena, Soc. 1933, 740; A. Lawson u. J. E. C. Topps, Soc. 1937, 1640; A. Goris, C. r. 205, 1007 (1937).

In der vom rohen Jesaconitin abfiltrierten Mutterlauge fanden wir noch ein neues, leicht krystallisierendes Alkaloid auf. Die Base war in Aceton besonders schwer löslich, krystallisierte in rhombischen Prismen aus Alkohol und schmolz bei 268°. Wir nennen diese Base *Kobusin**). Es war rechts drehend, stärker als die bisherigen Aconitum-Alkaloide und zeigte $[\alpha]_D^{22°} = +\ 83{,}61°$ (in Chloroform). Verbrennungen der Base, Mol.-Gew.-Bestimmungen und Analysen von Salzen führten zu der Formel $C_{20}H_{27}O_2N$. Also besitzt das Kobusin die kleinste Bruttoformel unter den bisher bekannten Aconitum-Alkaloiden. Das Kobusin war nicht verseifbar und beim Behandeln mit alkoholischem Kali wurde die Base unverändert wieder gewonnen; sie enthält daher keine Acetyl-, Benzoyl- oder andere Acyl-Gruppe, was sie von den oben erwähnten Aconitum-Alkaloiden vollkommen unterscheidet. Außerdem war weder eine Methoxyl- noch eine Methylimid-Gruppe vorhanden. Trotzdem ist das Kobusin eine tertiäre Base, da es bei der Einwirkung von Methyljodid ein Jodmethylat lieferte. Ferner konnte durch salpetrige Säure kein Nitrosamin erhalten werden. Einwirkung von Diazomethan auf das Kobusin gab kein Methylderivat. Auch bei der Einwirkung von Carbonylreagentien wurde das Kobusin unverändert zurückerhalten. Durch Behandlung mit Acetylchlorid konnte man aber ein Diacetylkobusin gewinnen. Darnach scheinen zwei alkoholische Hydroxylgruppen vorhanden zu sein. Bei der katalytischen Hydrierung wurden 2,08 Mol. Wasserstoff aufgenommen, wodurch die Anwesenheit zweier Doppelbindungen bewiesen wird, und zwar befindet sich eine von ihnen am Stickstoff, da das Tetrahydro-kobusin mit Acetylchlorid ein Tri-acetylderivat liefert. Die Bruttoformel des Kobusins $C_{20}H_{27}O_2N$ wird also auf folgende Weise aufgelöst:

$$C_{20}H_{25}\left\{\begin{matrix}(OH)_2\\ -N=\\ 2\end{matrix}\right. .$$

*) Der Name ist von der in Sachalin gebräuchlichen Bezeichnung dieser Aconitumpflanze „Kobusi", was kleinere Aconitum-Knollen bedeutet, abgeleitet.

Die Aconitumpflanzen enthalten, wie z. B. Corydalis-Knollen eine sehr beträchtliche Zahl von Basen, die durch genauere Untersuchungen mit größeren Mengen Pflanzenmaterial von verschiedener Herkunft, besonders aus den noch nicht untersuchten wasserlöslichen Anteilen noch vergrößert werden wird. Für die Untersuchungen zur Aufklärung der Konstitution der Aconitum-Alkaloide kann es wertvoll sein, solche einfachere, weniger Wasserstoff und Hydroxylgruppen enthaltende Basen, wie das Kobusin, in ihrem Aufbau kennenzulernen.

Von Kobusin lassen sich viel genauere Analysenresultate als von den höheren Alkaloiden erwarten, da es die einfachste Formel besitzt. Auf Grund der Zusammensetzung des Kobusins kommen wir zu dem Schluß, daß die von R. Majima und seinen Mitarbeitern angegebenen Bruttoformeln der Aconitum-Alkaloide richtig sind und daß die Grundbasen die Formeln $C_{19}H_{29}N$ und $C_{20}H_{31}N$ haben. In den beiden Grundbasen sind 6 Ringe[1]) enthalten; die Beziehungen werden aus der nachstehenden Tabelle ersichtlich.

Alkaloid	Alkamin	Aufgelöste Formel	Grundbase
$C_{34}H_{47}O_{11}N$ Aconitin $C_{35}H_{49}O_{12}N$ Jesaconitin	$C_{25}H_{41}O_9N$ Aconin	$C_{19}H_{19}\{(OH)_5, (OCH_3)_4, N\text{-}C_2H_5$	$C_{19}H_{29}N$
$C_{33}H_{45}O_{11}N$ Mesaconitin	$C_{24}H_{39}O_9N$ Mesaconin	$C_{19}H_{19}\{(OH)_5, (OCH_3)_4, N\text{-}CH_3$	$C_{19}H_{29}N$
$C_{33}H_{45}O_{10}N$ Hypaconitin	$C_{24}H_{39}O_8N$ Hypaconin	$C_{19}H_{20}\{(OH)_4, (OCH_3)_4, N\text{-}CH_3$	$C_{19}H_{29}N$
$C_{24}H_{37}O_4N$ Dihydrolucidusculin[2])	$C_{22}H_{35}O_2N$ Dihydrolucidulin	$C_{20}H_{27}\{(OH)_2, N\text{-}C_2H_5$	$C_{20}H_{31}N$
$C_{20}H_{31}O_2N$ Tetrahydrokobusin		$C_{20}H_{28}\{(OH)_2, NH$	$C_{20}H_{31}N$

Bemerkenswert sind die Angaben von A. Lawson und J. C. E. Topps[3]) über *Atisin*. Für dieses Alkaloid haben

[1]) W. Freudenberg, B. 69, 1962 (1936).

[2]) Privatmitteilung von R. Majima. [3]) Soc. 1937 (1640).

diese Forscher anstatt der von Jowett aufgestellten Formel $C_{22}H_{31}O_2N$ eine um 2 H vermehrte, $C_{22}H_{33}O_2N$ vorgeschlagen und diese wurde auf folgende Weise aufgelöst:

$$C_{20}H_{28}(CH_2O_2)(NCH_3).$$

Unter Berücksichtigung einer Doppelbindung im Molekül, die durch Bildung eines Dihydroderivats nachgewiesen wurde, zogen die englischen Forscher den Schluß, daß das Atisin von einer Grundbase $C_{20}H_{33}N$ abgeleitet werden könne. Damit enthielte Atisin ein pentacyclisches System und wäre nicht verwandt mit Aconitin, da das Aconitin einen hexacyclischen Kern enthält.

Vor kurzem fanden W. Freudenberg und E. F. Rogers[1]) aus Aconitum napellus zwei neue Nebenalkaloide Nappelin $C_{22}H_{33}O_3N$ und Neolin $C_{24}H_{41}O_6N$. Das letztere schien mit einem von Schulze[2]) durch Hydrolyse von Neopellin erhaltenen Produkt identisch zu sein, dem von diesem die Formel $C_{23}H_{39}O_6N$ zugeteilt worden war. Die amerikanischen Forscher machen aber keine Angaben über die Funktionen des Sauerstoffs und Stickstoffs.

Auf Grund des oben erwähnten Zusammenhanges der Grundbasen der Aconitum-Alkaloide scheint die Nachprüfung der Analysenresultate von Atisin und Neolin nötig zu sein. Die Bruttoformel des Atisins ist wahrscheinlich $C_{22}H_{31}O_2N$ und die des Neolins $C_{24}H_{39}O_6N$ oder $C_{23}H_{37}O_6N$. Dementsprechend ist die Bruttoformel des Neopellins $C_{33}H_{45}O_8N$ oder $C_{32}H_{43}O_8N$.

Herrn Prof. Dr. R. Majima möchten wir für sein förderndes Interesse unsern herzlichsten Dank aussprechen. Herr Prof. Dr. Z. Harada hat die krystallographischen Untersuchungen freundlicherweise ausgeführt. Der größte Teil der Kosten für diese Untersuchungen wurde durch Gelder aus der Hattori-Hoko-Kwai-Stiftung gedeckt. Das Pflanzenmaterial wurde durch die gütige Unterstützung der Central Experiment Station, Konuma, Sachalin gesammelt. Für diese Beihilfen möchten wir ebenfalls auch an dieser Stelle danken.

---

[1]) Am. Soc. **59**, 2572 (1937).

[2]) Ar. **1924**, 553.

Versuche.

Isolierung von Kubosin aus Aconitum sachalinense, Fr. Schmidt.

Das Ausgangsmaterial wurde in der Nähe von Toyohara, Sachalin gesammelt. Die Extraktion wurde auf die in der ersten Mitteilung[1]) beschriebenen Weise ausgeführt.

Aus 36,1 kg an der Sonne getrockneter Knollen wurden 158,5 g (0,44 Proc.) rohes Jesaconitin gewonnen. Die braune Mutterlauge versetzte man mit Ammoniumsulfat und schüttelte sie wiederholt mit Chloroform aus; die Chloroformlösung wurde mit dem gleichen Volumen $^n/_1$-Salzsäure behandelt, wobei die in Hydrochloride übergeführten Alkaloide in 2 Schichten verteilt wurden. Beim Abdampfen der getrockneten Chloroformlösung wurden 58 g Hydrochloride von bisher nicht untersuchten Basen erhalten.

Der wäßrigen Säurelösung setzte man konz. Ammoniak zu und nach der Sättigung mit Ammoniumsulfat extrahierte man die Alkaloide erneut mit Chloroform. Dann wurde die Chloroformlösung getrocknet, eingedampft und der Rückstand, 95 g, mit 95 ccm Aceton behandelt, wobei das Kobusin in beinahe farblosen Prismen vom Schmelzp. 262° (nach Sintern bei 230°) erhalten wurde.

Die Ausbeute betrug 19 g oder 0,05 Proc. der getrockneten Knollen.

Zuweilen war das Kobusin hartnäckig braun verfärbt und die Entfärbung war schwierig. In diesen Fällen konnte man auf folgende Weise zum Ziel der Reinigung kommen.

15 g des mit Chloroform isolierten rohen Kobusins wurden in 30 ccm 2 n-Essigsäure gelöst und die von unlöslichen Verunreinigungen abfiltrierte Lösung wurde mit etwa 400 ccm Wasser verdünnt, dann mit konz. Ammoniak basisch gemacht. Die freie Base wurde kontinuierlich mit Äther extrahiert. Nach einigen Tagen krystallierte das Kobusin in farblosen großen Prismen aus.

Reinigung des Kobusins.

19 g der oben erhaltenen Krystalle wurden aus 12,7 ccm heißem 95-proc. Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 9,9 g, Schmelzp. 268°,

[1]) B. 57, 1456 (1924).

Sintern bei 264°. Das Kobusin wurde weiter durch Überführung ins *Hydrobromid* gereinigt.

13,4 g Kobusin wurden in 55 ccm 0,77 n-Bromwasserstoffsäure gelöst. Erst nach dem Einengen i. V. über konz. Schwefelsäure schieden sich Krystalle aus. Das getrocknete Hydrobromid wurde aus 68 ccm 95-proc. Alkohol umkrystallisiert. 11,37 g farblose, viereckige Tafeln vom Schmelzp. 285° (Zers.) wurden gewonnen. Das so erhaltene, reine Hydrobromid wurde in Wasser gelöst, mit gesättigter Sodalösung die Base freigemacht, das ausgeschiedene Kobusin wurde abgesaugt und getrocknet. Ausbeute 10,27 g.

Aus der Mutterlauge wurde eine weitere Menge Kobusin durch Extraktion mit Äther erhalten. Aus 74 ccm 95-proc. Alkohols umkrystallisiert, wobei sich das reine Kobusin in farblosen Prismen ausschied. Schmelzp. 268°. Ausbeute 6,41 g. $[\alpha]_D^{22°} = + 83{,}61°$ (in 5,0-proc. Chloroformlösung).

Das Kobusin ist in Methanol, Äthanol, Chloroform und Eisessig ziemlich löslich. In Wasser ist es auch löslich, aber in Äther, Essigäther, Aceton und Benzol schwer löslich. Es ist ungiftig, was es von den Aconitinen unterscheidet.

In konz. Schwefelsäure löst sich das Kobusin mit citronengelber Farbe.

5,145, 5,072 mg Subst.: 14,460, 14,275 mg CO_2, 4,020, 3,900 mg H_2O. — 3,084, 3,176 mg Subst.: 0,116 (18°, 757 mm), 0,121 (18,5°, 757 mm) ccm N.

$C_{20}H_{27}O_2N$ (313,43)

Ber.	C 76,64	H 8,69	N 4,47
Gef.	„ 76,68, 76,80	„ 8,75, 8,61	„ 4,39, 4,41.

Die *Mol.-Gew.-Bestimmung*[1]) wurde wie im Fall von Hypaconitin durch Titration ausgeführt.

Substanz in g	ccm HCl	n-	ccm $Ba(OH)_2$	n-	Mol.-Gew. gef.
0,1098	11,40	0,04518	13,95	0,0122	316,0
0,1493	14,38	0,04518	16,56	0,0109	317,7
0,1361	13,07	0,04518	15,25	0,0109	317,1

$C_{20}H_{27}O_2N$ Mol.-Gew. Ber. 313,4.

Hydrobromid. Man neutralisiert reines Kobusin mit verd. Bromwasserstoffsäure und dampft i. V. über konz. Schwefelsäure ein. Bei der Krystallisierung aus Alkohol erhält man reines Hydrobromid in farblosen viereckigen Tafeln vom Schmelzp. 285° (Zers.). Das aus absolutem Alkohol umkrystallisierte Präparat ist wasserfrei, aber das aus 95-proc. Alkohol enthält 1 Mol. Krystallwasser.

$[\alpha]_D^{18°} = + 40{,}68°$ (in 5-proc. wäßriger Lösung).

[1]) G. Majima u. S. Morio, A. 476, 177 (1929).

4,633, 4,186 mg Subst.: 10,335, 9,335 mg CO_2, 2,950, 2,680 mg H_2O. — 3,414, 5,672 mg Subst.: 0,101 (21°, 752 mm), 0,178 (16,5°, 754 mm) ccm N. — 10,334, 10,285 mg Subst.: 4,955, 4,960 mg AgBr.

$C_{20}H_{27}O_2N.HBr$ (394,35)

Ber.	C 60,90	H 7,16	N 3,55	Br 20,27
Gef.	„ 60,87, 60,98	„ 7,13, 7,19	„ 3,40, 3,60	„ 20,40, 20,52.

Das Hydrobromid aus 95-proc. Alkohol wurde bei 120—130° i. V. getrocknet.

4,836, 4,372, 2,518 mg Subst.: 0,203, 0,186, 0,106 mg Verlust.

Ber. H_2O 4,58 Gef. H_2O 4,20, 4,25, 4,21.

Hydrochlorid. Das Salz wurde, wie bei der Herstellung des Hydrobromids beschrieben, erhalten und gereinigt. Die Krystalle aus etwa 10 Teilen 95-proc. Alkohol enthielten $1^1/_2$ Krystallwasser und zersetzten sich bei 300°.

$[\alpha]_D^{21°} = +41{,}4°$ (in 5-proc. wäßriger Lösung).

5,036, 4,859 mg Subst.: 12,625, 12,185 mg CO_2, 3,610, 3,540 mg H_2O. — 2,834 mg Subst.: 0,091 ccm N (20°, 757 mm). — 10,308, 3,894 mg Subst.: 4,270, 1,569 mg AgCl.

$C_{20}H_{27}O_2N.HCl$ (349,89)

Ber.	C 68,65	H 8,07	N 4,01	Cl 10,13
Gef.	„ 68,39, 68,42	„ 8,02, 8,15	„ 3,73	„ 10,24, 9,97.

Das aus 95-proc. Alkohol umkrystallisierte Hydrochlorid wurde i. V. bei 120—130° getrocknet.

5,200, 14,181 mg Subst.: 0,358, 0,873 mg Verlust.

Ber. $1^1/_2$ H_2O 7,18 Gef. H_2O 7,21, 7,81.

Perchlorat. Zu einer wäßrigen Lösung des Hydrobromids wurde eine solche von Natriumperchlorat hinzugetropft, wobei das Perchlorat in Tafeln auskrystallisiert; es wurde aus 95-proc. Alkohol umkrystallisiert. Es war wasserfrei und schmolz bei 220° (Zers.)

2,437 mg Subst.: 0,796 mg AgCl.

$C_{20}H_{27}O_2N.HClO_4$ (413,89) Ber. Cl 8,57 Gef. Cl 8,08.

Chloroplatinat. Man löst das Kobusin in verd. Salzsäure und fügt tropfenweise eine Lösung von Platinchlorid zu, wobei sich das Salz in orangegelben Krystallen abscheidet. Aus der Mutterlauge scheiden sich beim Stehen rotbraune, nadelförmige Krystalle ab, die bei 262° sich schwärzen.

3,133 mg Subst.: 0,595 mg Pt.

$(C_{20}H_{27}O_2N)_2.H_2PtCl_6$ (1036,83) Ber. Pt 18,84 Gef. Pt 18,82.

Das orangegelbe Salz wurde aus Alkohol umkrystallisiert. So wurden fast farblose Prismen erhalten, die sich, wie das rote Präparat, bei 262° schwärzen.

Pikrat. Beim Zusammenbringen von Kobusin und Pikrinsäure in Alkohol krystallisiert das Pikrat in gelben Nadeln aus. Umkrystallisiert aus Alkohol. Feine gelbe Nadeln vom Schmelzp. 277°.

2,908 mg Subst.: 0,257 ccm N (15°, 762,7 mm).

$C_{20}H_{27}O_3N.C_6H_3O_7N_3$ (542,54) Ber. N 10,33 Gef. N 10,34.

Diacetylkobusin.

Das Kobusin wurde wie die anderen Aconitum-Alkaloide mit Acetylchlorid behandelt und das Reaktionsprodukt aus wäßrigem Aceton umkrystallisiert, Schmelzp. 139—140°. Die Substanz ist leicht löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, Essigester, Chloroform und Benzol, aber schwer löslich in Äther.

4,700, 5,213 mg Subst.: 12,405, 13,770 mg CO_2, 3,340, 3,670 mg H_2O. — 3,334, 3,928 mg Subst.: 0,102 (22,5°, 757 mm), 0,120 (22°, 757 mm) ccm N.

$C_{20}H_{25}(OCOCH_3)_2N$ (397,50)

Ber.	C 72,51	H 7,87	N 3,53
Gef.	„ 72,02, 72,08	„ 7,95, 7,88	„ 3,52, 3,51.

Jodmethylat.

0,59 g Kobusin wurden in 10 ccm Methanol mit 1,5 g Methyljodid 3 Stunden gekocht; dann wurde die Lösung i. V. fast zur Trockne gebracht. Nach Zugabe von Wasser wurde das Jodmethylat abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Aus Alkohol umkrystallisiert, wobei schöne farblose Tafeln vom Schmelzp. 287° (Zers.) erhalten wurden.

4,881 mg Subst.: 0,138 ccm N (17°, 757 mm). — 2,912 mg Subst.: 1,696 mg AgI.

$C_{20}H_{27}O_3N.CH_3I$ (455,38)	Ber.	N 3,08	CH_3 3,30
	Gef.	„ 3,22	„ 3,73.

Hydrierung des Kobusins, Triacetyl-tetrahydrokobusin.

0,505 g Kobusin wurden, in 10 ccm Eisessig gelöst, mit 0,05 g Platinoxyd hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug 75,4 ccm oder 2,08 Mol. und blieb nach 24 Stunden vollständig stehen. Die Lösung wurde nach dem Abfiltrieren des Katalysators i. V. verdampft und der Rückstand mit Acetylchlorid behandelt. Die Acetylverbindung wurde wie Diacetylkobusin aufgearbeitet. Aus Chloroform—Äther krystallisiert das Triacetyl-tetrahydrokobusin in Prismen vom

Schmelzp. 183—184° (Zers.). Die bei 95—105° i. V. getrocknete Substanz wurde analysiert.

2,955 mg Subst.: 0,078 ccm N (16°, 751,4 mm).

$C_{20}H_{28}(OCOCH_3)_3N$ (443,57) Ber. N 3,16 Gef. N 3,10.

Das Triacetyl-tetrahydrokobusin ist leicht löslich in Alkohol, Chloroform und Aceton, aber schwer löslich in Äther und Petroläther.

Einwirkung von salpetriger Säure auf Kobusin.

Zu einer Lösung von Kobusin-hydrochlorid läßt man unter Kühlung eine kalte Lösung von Natriumnitrit zutropfen. Nach 1-stündigem Stehen saugt man das Reaktionsprodukt ab und wäscht mit kaltem Wasser aus und trocknet. Die farblosen, nadelförmigen Krystalle sintern bei 230° und zersetzen sich bei 242°.

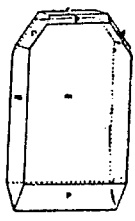
3,479, 3,315 mg Subst.: 0,222, 0,212 (22°, 753 mm) ccm N. — 3,479, 3,315 mg Subst.: 0,176, 0,67 mg Verlust.

$C_{20}H_{27}O_2N.HNO_2.H_2O$ (378,46) Ber. N 7,40 H_2O 4,76

Gef. „ 7,72, 7,64 „ 5,06, 5,04.

Die Verbindung (das Nitrit) ist löslich in Wasser und gab beim Zusatz von konz. Ammoniak reines Kobusin ohne weiteres bei 264° schmelzend.

Zum Schluß folgen die *krystallographischen Untersuchungen* des *Kobusins*.



System: Rhombisch, bisphenoidisch.

Habitus: Prismatisch mit der Neigung zu Tafeln und mit ungleichen Endflächen, die sich hemimorphisch entwickelten.

Achsenverhältnis: $a : b : c = 1{,}0736 : 1 : 0{,}9811$.

Beobachtete Formen:

c (001); m (110); p (111); d (021),

die letzte Form ist weniger entwickelt.

Winkel (beobachtet):

c d	(001) (021)	= 63° 02′	62° 59′
c p	(001) (111)	= 53° 17′	53° 17′
m m	(110) ($\bar{1}$10)	= 85° 57′	85° 57′
m p	(110) (11$\bar{1}$)	= 36° 50′	36° 43′

Eine Arbeit über den Abbau des Kobusins ist im Gange.

Berichtigung.

Zu der Mitteilung XII, A. 533.

S. 180, Zeile 4 v. u. lies: — 3,66° statt — 36,6°.

Über die zweifache intramolekulare Alkylierung;

von *V. Prelog.*

[Aus dem Institut für organische Chemie der technischen Fakultät, Universität Zagreb (Jugoslawien).]

(Eingelaufen am 21. August 1940.)

Inhalt.

Seite

I. Über einige Alkylderivate des 1-Aza-bicyclo-[1,2,2]-heptans 231
II. Über die Synthese von 2-Methyl- und 2-Äthyl-chinuclidin 243
III. Über die Synthese des 3-Methyl- und 3-Äthyl-chinuclidin 247
Versuche zur optischen Spaltung 253
IV. Über 1-Aza-bicyclo-[0,5,5]-dodecan 256
V. Über einige 2-substituierte Chinuclidin-Derivate 259

Für die Synthese der bicyclischen Systeme mit Stickstoff als Verzweigungsatom, zu welchen wir auch einige in den wichtigen Naturstoffen vorkommende Heterocyclen wie Pyrrolizidin, Indolizidin, Norlupinan und Chinuclidin rechnen, sind 2 Gruppen von Methoden bekannt.

In der 1. Gruppe werden hetero-monocyclische Verbindungen als Ausgangsmaterial benutzt, welche an geeigneter Stelle solche Substituenten besitzen, die einen 2. Ring zu schließen ermöglichen. Aus dieser Gruppe sind neben mehreren Verfahren von beschränkter Anwendung[1]) insbesondere die intramolekulare Alkylierung[2]) und die Dieck-

[1]) A. W. Hofmann, B. 18, 5, 109 (1885); Lellmann, A. 259, 193 (1890); Löffler u. Kaim, B. 42, 94 (1909); Diels u. Alder, A. 498, 16 (1932); Ochiai u. Tsuda, B. 67, 1011 (1934); Menschikow, B. 69, 1802 (1936); Tullock u. McElvain, Am. Soc. 61, 961 (1939); Sugasawa u. Lee, C. 1939, II, 3281.

[2]) Königs, B. 37, 3244 (1904); Löffler u. Stietzel, B. 42, 124 (1909); Löffler, B. 42, 948 (1909); Löffler u. Flügel, B. 42, 3420 (1909); Meisenheimer, A. 420, 190 (1920); Clemo, Ramage u. Raper, Soc. 1932, 2959; Winterfeld u. Holschneider, A. 499, 109 (1932); Clemo u. Prelog, Soc. 1938, 400; Clemo u. Metcalfe, Soc. 1937, 1523; Prelog, Heimbach u. Cerkovnikov, Soc. 1939, 677; Prelog, Heimbach u. Seiwerth, B. 72, 1319 (1939).

mannsche Kondensation[1]) von allgemeiner Bedeutung. Ein Nachteil dieser Methoden ist jedoch, daß die nötigen heterocyclischen Derivate oft schwer zu beschaffen sind. Es wurden bisher mit wenigen Ausnahmen die Pyridinderivate als Ausgangsstoffe benutzt und so wurden nur die Verbindungen mit wenigstens einem Sechsring zugänglich. Die Dieckmannsche Kondensation unterliegt außerdem manchen Einschränkungen, ihre Anwendung ist gewöhnlich auf die Schließung von Fünf- und Sechsringen beschränkt und sie versagt aus unbekannten Gründen bei der Darstellung von Bicyclen, die in 1,3-Stellung verknüpft sind[2]).

Eine 2. Gruppe von Synthesen bicyclischer Amine mit Stickstoff als Verzweigungsatom bedient sich aliphatischer Ausgangsstoffe und schließt beide Ringe in einer Operation. Geeignete aliphatische Tribromderivate geben z. B. mit Ammoniak bicyclische Basen[3]) in mittlerer Ausbeute, aber auch die allgemeine Anwendung dieser Reaktion ist durch manche Eigentümlichkeiten beschränkt. So ließ sich das nichtgespannte System aus 2 in 1,3-Stellung verknüpften Sechsringen, das 1-Aza-bicyclo-[1,3,3]-nonan aus dem entsprechenden 1,7-Dibrom-4-(brom-methyl)-heptan nicht gewinnen und auch die Darstellung des Rubanon-(9) aus 1,6-Dibrom-3-(*β*-brom-äthyl)-7-chinolyl-(4')-heptanon-(7) ist bisher nicht gelungen[4]).

Eine weitere Methode aus dieser Gruppe, *die 2-fache intramolekulare Alkylierung*, erwies sich jedoch *in weiten Grenzen variationsfähig* und ermöglichte die Synthese vieler neuer und schon bekannter bicyclischen Amine. Die für diese Reaktion notwendigen Ausgangsstoffe, die Salze der aliphatischen Dibrom-amino-derivate von der allgemeinen Formel I, ließen sich durch Kombination von bekannten

---

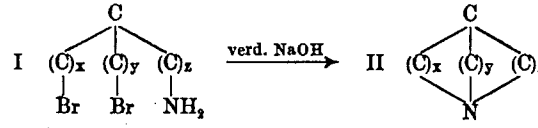
[1]) Clemo u. Mitarbeiter, Soc. **1932**, 2959; **1935**, 1743; **1936**, 1429; **1937**, 1989.

[2]) Clemo, Ormston u. Ramage, Soc. **1931**, 3185.

[3]) Prelog u. Cerkovnikov, A. **525**, 292 (1936); **532**, 83 (1937); Prelog u. Mitarbeiter, A. **532**, 69 (1937).

[4]) Prelog, Heimbach u. Seiwerth, B. **72**, 1319 (1939); Prelog u. Mitarbeiter, B. **72**, 1326 (1939).

synthetischen Verfahren sehr oft verhältnismäßig leicht gewinnen und außerdem konnten wir bei der Ausführung, der Reaktion der Dibrom-amino-derivate mit Alkalien, das für die Cyclisierung fruchtbare Verdünnungsprinzip[1]) anwenden.



Zu den bisher durch 2-fache intramolekulare Alkylierung durchgeführten Synthesen des Pyrrolizidin (1-Aza-bicyclo-[0,3,3]-octan)[2]), Norlupinan (1-Aza-bicyclo-[0,4,4]-decan)[3]), 1-Aza-bicyclo-[0,3,5]-decan[4]), 1-Aza-bicyclo-[1,3,3]-nonan[5]), 1-Aza-bicyclo-[1,2,2]-heptan[6]) und Chinuclidin (1-Aza-bicyclo-[2,2,2]-octan)[6]) reihen wir in nachstehenden Arbeiten die Synthesen mehrerer *Alkyl-Derivate* des 1-Aza-bicyclo-[1,2,2]-heptan und Chinuclidin und die Synthese einer bicyclischen Base mit *2 Siebenringen* des *1-Aza-bicyclo-[0,5,5]-dodecan* an. Sie sind ein weiteres Beispiel allgemeiner Anwendungsfähigkeit der Methode. Die Alkylderivate des 1-Aza-bicyclo-[1,2,2]-heptans und Chinuclidins wurden für gewisse weitere Studien dargestellt. In bezug darauf charakterisierten wir sie sorgfältig durch eine Reihe von krystallisierten Derivaten.

I. Über einige Alkylderivate des 1-Aza-bicyclo-[1,2,2]-heptans;

von *V. Prelog, Frl. S. Heimbach* und *A. Režek.*

In unserem Laboratorium wurden schon früher Versuche unternommen die 7-substituierten 1-Aza-bicyclo-[1,2,2]-heptane darzustellen[7]). Durch Einwirkung von methylalkoholischem Ammoniak auf Tribromderivate III, deren

[1]) Ruggli, A. **392**, 92 (1912); **399**, 174 (1913); **412**, 1 (1917); Ziegler, Eberle u. Ohlinger, A. **504**, 94 (1933); Ruzicka, Salomon u. Meyer, Helv. **17**, 882 (1934).

[2]) Prelog u. Heimbach, B. **72**, 1101 (1939).

[3]) Prelog u. Božičević, B. **72**, 1103 (1939).

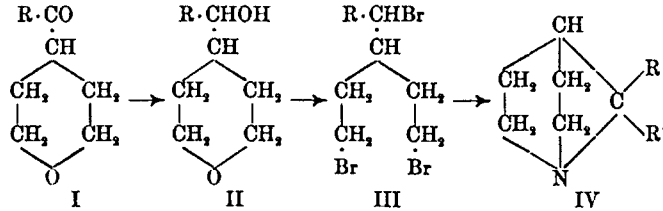
[4]) Prelog u. Seiwerth, B. **72**, 1638 (1939).

[5]) Prelog, Heimbach u. Seiwerth, B. **72**, 1319 (1939).

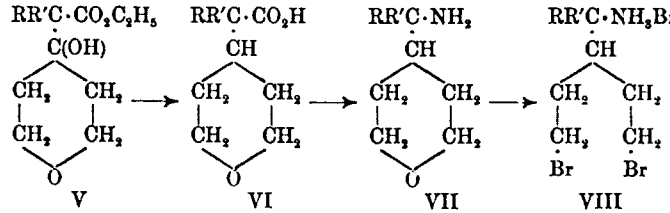
[6]) Prelog, Cerkovnikov u. Ustricev, A. **535**, 37 (1938).

[7]) Collection d. trav. chim. Tchécoslov. **10**, 399 (1938).

Konstitution durch die Synthese I—III gesichert schien, bekamen wir in schlechter Ausbeute zwei tertiäre Basen, die wir für 7-Methyl- und 7-Äthyl-1-aza-bicyclo-[1,2,2]-heptan(IV) (R = CH_3, C_2H_5, R′ = H) hielten.



Als wir zu der Erfahrung kamen, daß die 2-fache intramolekulare Alkylierung im allgemeinen sehr glatt verläuft, versuchten wir die 7-substituierten 1-Aza-bicyclo-[1,2,2]-heptane auch durch Anwendung dieser Reaktion zu gewinnen. Es wurde dabei der folgende Reaktionsgang benutzt. Tetrahydro-γ-pyron wurde mit Zn und α-Bromfettsäureestern kondensiert. Die *Oxysäure-ester* (V) wurden dehydratisiert, die *ungesättigten Ester* hydriert, verseift und die *Säuren* (VI) nach Curtius-Schmidt abgebaut. Die so gewonnenen *Amine* (VII) wurden mit rauchender Bromwasserstoffsäure in *Dibrom-amine* (VIII) übergeführt, welche dann durch 2-fache intramolekulare Alkylierung die *7-substituierten* 1-Aza-bicyclo-[1,2,2]-heptane lieferten.

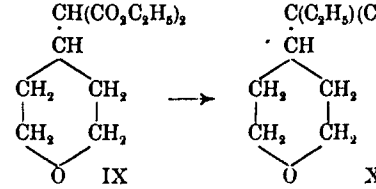


Von den α-Bromfettsäure-estern kamen α-Brompropionsäure-, α-Brom-n-buttersäure- und α-Brom-isobuttersäureester zur Anwendung. Wir erhielten dadurch *7-Methyl-*, *7-Äthyl-* und *7,7-Dimethyl-1-aza-bicyclo-[1,2,2]-heptan.*

Nach der Durchführung der erwähnten Reaktionen konnten wir die überraschende Tatsache feststellen, daß die

auf dem neuen Weg dargestellten Derivate des 7-Methyl-1-aza-bicyclo-[1,2,2]-heptans identisch, diejenigen des 7-Äthyl-1-aza-bicyclo-[1,2,2]-heptans jedoch verschieden von den früher erhaltenen Verbindungen waren.

Zuerst wurde eine Umlagerung bei dem neuen Reaktionsgang, insbesondere bei der Wasserabspaltung aus dem Oxysäure-ester, in Erwägung gezogen. Um diese Möglichkeit auszuschließen, haben wir die *α-(Tetrahydro-pyranyl-4)-buttersäure* (VI, R = C_2H_5, R′ = H) auf einem anderen Wege dargestellt. Der *(Tetrahydro-pyranyl-4)-malonsäure-ester* (IX)[1]) wurde mit Natrium und Äthyljodid umgesetzt, der *Äthyl-malonsäure-ester* X verseift und decarboxyliert. Die so gewonnene *α-(Tetrahydro-pyranyl-4)-buttersäure* war identisch mit der Säure, die wir auf dem ersten Wege erhielten, was



eine Umlagerung bei der Wasserabspaltung ausschließt. Da die Säuren selbst nicht krystallisieren wollten, wurde die Identität durch die Darstellung der krystallinischen *Anilide* bewiesen. Zuletzt wurde eine Umlagerung bei der Darstellung der *Amine* (VII) auch durch die Synthese dieser Amine in der Methyl- und Äthylreihe durch die Reduktion der *Oxime* der beiden Ketone I ausgeschlossen. Die beiden Amine waren identisch mit den Aminen, welche nach Curtius-Schmidt aus den Carbonsäuren VI dargestellt worden sind. Wir nehmen darum an, daß die Konstitution des *7-Äthyl-1-aza-bicyclo-[1,2,2]-heptans*, welches wir durch zweifache intramolekulare Alkylierung bekamen, gut begründet ist. Die aus dem 1,4-Dibrom-3-(β-brom-äthyl)-hexan und Ammoniak früher erhaltene (wahrscheinlich uneinheitliche) Verbindung, deren Synthese noch einmal wiederholt wurde, dürfte durch eine anomale Reaktion entstanden sein.

[1]) A. 532, 75 (1937).

Versuche.

α-(4-Oxy-tetrahydro-pyranyl-4)-propionsäure-äthylester (V).

15 g Tetrahydro-γ-pyron, 28 g α-Brom-propionsäure-äthylester, 150 ccm Benzol und 15 g frische Zinkspäne wurden nach dem Abklingen der ersten stürmischen Reaktion 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das feste Reaktionsprodukt mit Eis versetzt, mit verd. Salzsäure angesäuert, die Benzolschicht getrennt und die wäßrige Schicht erschöpfend mit Äther extrahiert. Der Benzol- und Ätherauszug wurden mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Ausbeute 16,76 g (58,5 Proc. d. Th.) eines farblosen Öls, Siedep.$_{0,06\ mm}$ 100°.

36,269 mg Subst.: 78,9 mg CO_2, 29,0 mg H_2O.

$C_{10}H_{18}O_4$ (202,14) Ber. C 59,37 H 8,97 Gef. C 59,33 H 8,94.

α-(Tetrahydro-pyranyliden-4)-propionsäure-äthylester.

12,3 g des Oxysäureesters wurden mit 15 ccm Acetanhydrid und 2 Tropfen konz. Schwefelsäure 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann 3-mal bei gewöhnlichem Drucke langsam destilliert. Das Destillat wurde i. V. rektifiziert. Ausbeute 6,48 g (58 Proc. d. Th.) eines farblosen öligen Produktes, Siedep.$_{11\ mm}$ 117—120°.

39,245 mg Subst.: 94,0 mg CO_2, 30,5 mg H_2O.

$C_{10}H_{16}O_3$ (184,13) Ber. C 65,17 H 8,76 Gef. C 65,32 H 8,70.

α-(Tetrahydro-pyranyl-4)-propionsäure (VI).

Äthylester. 8,0 g des ungesättigten Esters wurden in wenig Alkohol mit 100 mg vorreduziertem Platinoxyd hydriert. Wasserstoffverbrauch ber. 975 ccm, gef. 985 ccm (0°, 760 mm). Nach der Destillation des Hydrierungsproduktes erhielten wir 7,43 g des gesättigten Esters (92 Proc. d. Th.), Siedep.$_{13\ mm}$ 116—117°.

35,909 mg Subst.: 85,1 mg CO_2, 31,3 mg H_2O.

$C_{10}H_{18}O_3$ (186,14) Ber. C 64,47 H 9,75 Gef. C 64,63 H 9,75.

Die *freie Säure* wurde durch 5-stündige Verseifung am Rückflußkühler von 6,83 g des Äthylesters mit 10 ccm 50-proc. Kalilauge und 15 ccm Alkohol erhalten. Die Säure wurde in Äther aufgenommen, sie erstarrte nach dem Abdestillieren des Äthers quantitativ. Nach der Destillation i. V. Ausbeute 5,0 g (86 Proc. d. Th.), Siedep.$_{0,4\ mm}$ 129—130°.

Für die Analyse wurde aus Benzol-Petroläther umkrystallisiert. Schmelzp. 54—55°.

45,550 mg Subst.: 101,1 mg CO_2, 35,9 mg H_2O.

$C_8H_{14}O_3$ (158,11) Ber. C 60,72 H 8,92 Gef. C 60,53 H 8,82.

Methyl-(tetrahydro-pyranyl-4)-ketoxim[1]).

Aus 10,53 g Methyl-(tetrahydro-pyranyl-4)-keton[2]), 7,13 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 12,3 ccm Wasser wurde durch Rühren eine homogene Mischung erzeugt und dann in kleinen Portionen 5,42 g Natriumcarbonat in 10,2 g Wasser zugegeben. Nach einstündigem Rühren wurde die ölige Schicht getrennt und die wäßrige Lösung mit Benzol ausgezogen. Das mit Wasser gewaschene und mit Natriumsulfat getrocknete Reaktionsprodukt wurde i. V. destilliert. Ausbeute 9,16 g des Rohoxims, welches nicht quantitativ erstarren wollte, für die Reduktion aber weiter verwandt wurde. Für die Analyse krystallisierten wir die auf einem Tonteller abgepreßte Substanz aus Petroläther um. Schmelzp. 54—55°.

5,407 mg Subst.: 0,472 ccm N_2 (23°, 746 mm).

$C_7H_{13}O_2N$ (143,11) Ber. N 9,79 Gef. N 9,88.

1-Amino-1-(tetrahydro-pyranyl-4)-äthan (VII).

a) Aus α-(Tetrahydro-pyranyl-4)-propionsäure nach Curtius-Schmidt[3]). Aus 4,6 g Säure, 20 ccm konz. Schwefelsäure, mit 40 ccm Chloroform überschichtet erhielten wir bei 50° mit 2,5 g Natriumazid 2,5 g (66,5 Proc. d. Th.) der farblosen öligen Base, Siedep.$_{13\,mm}$ 81°.

9,438 mg Subst.: 0,894 ccm N_2 (22°, 755 mm).

$C_7H_{15}ON$ (129,13) Ber. N 10,84 Gef. N 10,89.

b) Durch Reduktion des Methyl-(tetrahydro-pyranyl-4)-ketoxims[4]). 8,55 g des Rohoxims wurden in 125 ccm abs. Alkohol möglichst schnell mit 15,7 g Natrium reduziert. Die flüchtige Base wurde mit Wasserdampf destilliert und auf übliche Weise isoliert. Ausbeute 3,32 g (43 Proc. d. Th.), Siedep.$_{11\,mm}$ 78°.

Aus beiden Basen wurde dasselbe *Pikrat* erhalten: gelbe Krystalle aus Äthylacetat, Schmelzp. 152—153°, Mischschmelzp. 152—153°.

5,515 mg Subst.: 0,755 ccm N_2 (19°, 753 mm).

$C_{13}H_{16}O_8N_4$ (358.17) Ber. N 15,64 Gef. N 15,84.

[1]) Organic Syntheses 11, 54.
[2]) Vgl. Anm. 7, S. 231.
[3]) Oesterlin, Z. Ang. 45, 536 (1932).
[4]) Organic Syntheses 11, 58.

1-Brom-4-amino-3-(β-brom-äthyl)-pentan-hydrobromid (VIII).

2,33 g 1-Amino-1-(tetrahydro-pyranyl-4)-äthan wurden mit verd. Bromwasserstoffsäure neutralisiert, zur Trockne verdampft und das Hydrobromid 4 Stunden mit 30 ccm 69-proc. Bromwasserstoffsäure auf 100° im Bombenrohr erhitzt. Nach dem Verdünnen mit Wasser fielen 5,29 g des weißen, krystallinischen Reaktionsproduktes aus der Lösung und weitere 0,35 g wurden durch Einengen erhalten (insgesamt 91 Proc. d. Th.). Für die Analyse wurde aus Aceton umkrystallisiert, Schmelzpunkt 147°.

7,298 mg Subst.: 0,266 ccm N_2 (19°, 754 mm).
$C_7H_{16}NBr_3$ (353,88) Ber. N 3,96 Gef. N 4,22.

7-Methyl-1-aza-bicyclo-[1,2,2]-heptan (IV).

a) Durch zweifache intramolekulare Alkylierung.

5,23 g des Dibrom-amin-hydrobromid, gelöst in 1 Liter Wasser, wurden während 4 Stunden bei 50° in 3,6 Liter $^n/_{10}$-Natronlauge eingetropft. Die nichttertiären Basen wurden durch Rühren mit 25 g Benzolsulfochlorid entfernt. Die tertiäre Base verbrauchte für die Neutralisation 12,3 ccm n-Salzsäure (Ausbeute praktisch quantitativ). Die auf gewöhnliche Weise isolierte, über Natrium getrocknete Base siedete bei 43° bei 11 mm, Ausbeute 0,92 g.

4,464 mg Subst.: 0,499 ccm N_2 (24,5°, 757 mm).
$C_7H_{13}N$ (111.1) Ber. N 12,60 Gef. N 12,78.

Das *Hydrochlorid* krystallisierte aus absoluten Alkohol nach Zugabe von Äther in weißen Kryställchen, Schmelzp. 275° (Schwärzung).

5,564 mg Subst.: 0,485 ccm N_2 (23,5°, 746 mm).
$C_7H_{14}NCl$ (147,57) Ber. N 9,49 Gef. N 9,43.

Das *Chloroplatinat* krystallisierte aus Wasser in langen orangenen Nadeln, Schmelzp. 231° (Zers.).

4,939 mg Subst.: 1,516 mg Pt.
$C_{14}H_{28}N_2PtCl_6$ (632,21) Ber. Pt 30,88 Gef. Pt 30,70.

Das *Pikrat* krystallisierte aus Alkohol in langen gelben Nadeln, Schmelzp. 290—293°.

5,392 mg Subst.: 0,791 ccm N_2 (25°, 758 mm).
$C_{13}H_{16}O_7N_4$ (340,16) Ber. N 16,47 Gef. N 16,76.

Das *Pikrolonat* krystallisierte aus Alkohol in gelben verfilzten Nadeln, Schmelzp. 225—226°.

5,289 mg Subst.: 0,872 ccm N_2 (23°, 749 mm).
$C_{17}H_{21}O_5N_5$ (375,2) Ber. N 18,66 Gef. N 18,74.

Das *Jodmethylat* wurde in Aceton dargestellt und aus absolutem Alkohol-Äthylacetat umkrystallisiert. Schmelzp. 325°.

8,523 mg Subst.: 0,402 ccm N_2 (22°, 763 mm).

$C_8H_{16}NJ$ (253,05) Ber. N 5,53 Gef. N 5,47.

b) Aus 1,4-Dibrom-3-(β-brom-äthyl)-pentan und Ammoniak[1]).

Da sich das 7-Äthyl-1-aza-bicyclo-[1,2,2]-heptan aus Tribromderivat und Ammoniak als verschieden von dem Produkt, welches durch 2-fache intramolekulare Alkylierung gewonnen wurde, erwiesen hat, haben wir die schon früher ausgeführte Reaktion noch einmal wiederholt, um mehrere Derivate vergleichen zu können. Aus 14,51 g Tribromderivat (III) mit 125 ccm 20-proc. methylalkoholischem Ammoniak (Bombenrohr, 3 Stunden bei 120—130°) erhielten wir diesmal nach der Titration 16,5 Proc. d. Th. der tertiären Base. Durch Destillation über Natrium wurden 0,54 g, Siedep. 135—137°, gewonnen. Die Schmelzpunkte des *Hydrochlorids* (274—275°, gef. N 9,79), des *Pikrats* (291°, Mischschmelzp. 292°), des *Pikrolonats* (226,5°, gef. N 18,70) und des *Jodmethylats* (325—326°, gef. N 5,63) stimmten vorzüglich mit den Schmelzpunkten der durch 2-fache intramolekulare Alkylierung gewonnenen Derivate überein.

α-(4-Oxy-tetrahydro-pyranyl-4)-buttersäure-äthylester (V).

Die Kondensation wurde analog durchgeführt wie mit α-Brompropionsäureester. Aus 27,3 g α-Brom-buttersäure-äthylester, 15 g Tetrahydro-γ-pyron, 150 ccm Benzol und 15 g Zinkspänen erhielten wir 18,7 g (56,8 Proc. d. Th.) Oxysäure-ester, Siedep.$_{0,2\ mm}$ 113—117°.

36,261 mg Subst.: 80,9 mg CO_2, 29,5 mg H_2O.

$C_{11}H_{20}O_4$ (216,16) Ber. C 61,06 H 9,33 Gef. C 60,87 H 9,11.

α-(Tetrahydro-pyranyliden-4)-buttersäure-äthylester.

13,7 g Oxysäure-ester gaben mit 15 g Acetanhydrid und 2 Tropfen konz. Schwefelsäure erhitzt ein Acetylderivat, das durch 3-malige langsame Destillation bei gewöhnlichem Drucke zersetzt wurde. Ausbeute 8,35 g (66,5 Proc. d. Th.) des ungesättigten Esters, Siedep.$_{10\ mm}$ 124—125°.

28,064 mg Subst.: 68,3 mg CO_2, 22,3 mg H_2O.

$C_{11}H_{18}O_3$ (198,14) Ber. C 66,62 H 9,15 Gef. C 66,40 H 8,89.

α-(Tetrahydro-pyranyl-4)-buttersäure (VI).

Äthylester. 8,35 g des ungesättigten Esters wurden mit 130 mg vorreduziertem Platinoxyd in wenig Alkohol hydriert. Wasserstoff-

[1]) Vgl. Anm. 7, S. 231.

verbrauch ber. 945 ccm, gef. 907 ccm (0°, 760 mm). Ausbeute 7,85 g des gesättigten Esters (93 Proc. d. Th.), Siedep.$_{10\ mm}$ 119—120°.

34,365 mg Subst.: 82,9 mg CO_2, 30,3 mg H_2O.

$C_{11}H_{20}O_3$ (200,16) Ber. C 65,95 H 10,07 Gef. C 65,80 H 9,86.

Die *freie Säure* wurde durch alkalische Hydrolyse des Esters erhalten, Siedep.$_{0,04\ mm}$ 125—130°. Sie bildet einen Sirup, den wir nicht zur Krystallisation bringen konnten.

53,611 mg Subst.: 123,3 mg CO_2, 44,8 mg H_2O.

$C_9H_{16}O_3$ (172,13) Ber. C 62,74 H 9,37 Gef. C 62,72 H 9,35.

Zur Charakterisierung der Säure wurde ihr *Anilid* dargestellt: 0,53 g der Säure wurden $^1/_2$ Stunde mit 1,5 ccm Thionylchlorid erhitzt, das überschüssige Thionylchlorid i. V. entfernt, der Rückstand in 5 ccm Benzol gelöst und mit 0,7 g Anilin in 5 ccm Benzol versetzt. Die Benzollösung wurde mit verd. Salzsäure gewaschen, Benzol abdestilliert und der Rückstand aus Benzol und aus Aceton umkrystallisiert. Schmelzp. 155°.

8,552 mg Subst.: 0,446 ccm N_2 (25°, 747 mm).

$C_{15}H_{21}O_2N$ (247,17) Ber. N 5,66 Gef. N 5,87.

Die Darstellung der Säure aus (Tetrahydro-pyranyl-4)-malonsäure-ester[1]).

7,35 g (Tetrahydro-pyranyl-4)-malonsäure-diäthylester und Natriumäthylat aus 1,0 g Natrium und 15 ccm absolutem Alkohol wurden mit 10 g Äthyljodid 36 Stunden unter Rückfluß gekocht. Ausbeute 6,4 g (78 Proc. d. Th.) eines gelblichen Öls, Siedep.$_{13\ mm}$ 162—164°. Für die Analyse wurde rektifiziert.

48,768 mg Subst.: 109,9 mg CO_2, 37,9 mg H_2O.

$C_{14}H_{24}O_5$ (272,16) Ber. C 61,74 H 8,89 Gef. C 61,46 H 8,69.

5,9 g Dicarbonsäure-ester wurden mit 10 ccm 50-proc. Kalilauge und 20 ccm Alkohol verseift. Die Säure wurde in Äther aufgenommen und krystallisierte nach dem Verdampfen des Äthers. Aus Wasser umkrystallisiert, Schmelzp. 174—175°.

41,167 mg Subst.: 83,5 mg CO_2, 27,3 mg H_2O.

$C_{10}H_{16}O_5$ (216,13) Ber. C 55,52 H 7,46 Gef. C 55,32 H 7,42.

Durch Erhitzen der rohen Dicarbonsäure auf 200° und Destillation des Decarboxylierungsproduktes konnte dieselbe α-(Tetrahydro-pyranyl-4)-buttersäure, Siedep.$_{15\ mm}$ 165—175° erhalten werden, die wir auf dem ersten Wege erhielten. Das Anilid schmolz aus Benzol umkrystallisiert bei 153—154° (Mischschmelzp. 154°, gef. N 5,94).

[1]) Vgl. Anm. 3, S. 235.

Äthyl-(tetrahydro-pyranyl-4)-ketoxim wurde auf analoge Weise erhalten wie das homologe Methyl-Derivat. Aus 4,96 g Äthyl-(tetrahydropyranyl-4)-keton erhielten wir 4,31 g (78,6 Proc. d. Th.) des krystallinischen Oxims, Siedep.$_{16\ mm}$ 146—150°, Schmelzp. 56—57° (umkrystallisiert aus Petroläther).

7,568 mg Subst.: 0,583 ccm N_2 (20°, 753 mm).

$C_8H_{15}O_2N$ (157,12) Ber. N 8,92 Gef. N 8,89.

1-Amino-1-(tetrahydro-pyranyl-4)-propan (VII).

a) Aus α-(Tetrahydro-pyranyl-4)-buttersäure nach Curtius-Schmidt. 8,62 g der Säure, 44 ccm konz. Schwefelsäure, 66 ccm Chloroform gaben mit 4,28 g Natriumazid bei 50° 4,86 g (68 Proc. d. Th.) der farblosen öligen Base, Siedep.$_{15\ mm}$ 100—101°.

5,530 mg Subst.: 0,482 ccm N_2 (25,5°, 753 mm).

$C_8H_{17}ON$ (143,14) Ber. N 9,78 Gef. N 9,87.

b) durch Reduktion des Äthyl-(tetrahydro-pyranyl-4)-ketoxim. 4,12 g des rohen Ketoxims wurden mit 6,6 g Natrium in 52,5 ccm absolutem Alkohol reduziert. Ausbeute 1,74 g (46,5 Proc. d. Th.) der Base.

Beide Basen gaben dasselbe gelbe *Pikrat* vom Schmelzp. 168° (aus Methanol), Mischschmelzp. 168°.

6,811 mg Subst.: 0,897 ccm N_2 (20°, 753 mm).

$C_{14}H_{20}O_8N_4$ (372,19) Ber. N 15,05 Gef. N 15,20.

Das *Hydrobromid* wurde aus Aceton umkrystallisiert, Schmelzpunkt 167—168°.

6,126 mg Subst.: 0,343 ccm N_2 (22°, 758 mm).

$C_8H_{18}ONBr$ (224,04) Ber. N 6,25 Gef. N 6,46.

1-Brom-4-amino-3-(β-brom-äthyl)-hexan-hydrobromid (VIII).

4,86 g 1-Amino-1-(tetrahydro-pyranyl-4)-propan, wurden in Hydrobromid übergeführt und im Bombenrohr 3 Stunden mit 20 ccm 68-proc. Bromwasserstoffsäure auf 100° erhitzt. Nach dem Verdünnen des Reaktionsgemisches mit Wasser krystallisierte das Reaktionsprodukt, eine 2. Portion wurde durch Einengen erhalten. Ausbeute 10,71 g (86 Proc. d. Th.). Für die Analyse wurde aus Äthylacetat umkrystallisiert, Schmelzp. 156—157°.

9,508 mg Subst.: 0,333 ccm N_2 (23°, 765 mm).

$C_8H_{17}NBr_2$ (366,83) Ber. N 3,81 Gef. N 4,04.

7-Äthyl-1-aza-bicyclo-[1,2,2]-heptan (IV).

10,71 g Dibrom-amin-hydrobromid wurden in 920 ccm Wasser gelöst und bei 50° in 7 Liter $^n/_{10}$-Natronlauge langsam eingetropft. Die

nichttertiären Basen wurden durch Schütteln mit 71 g Benzosulfochlorid entfernt. Die wasserdampfflüchtige tertiäre Base verbrauchte zur Neutralisation 25,56 ccm n-Salzsäure (87,5 Proc. d. Th.). Die flüssige Base wurde wie gewöhnlich isoliert, über Natrium getrocknet und destilliert. Ausbeute 2,64 g (72,5 Proc. d. Th.), Siedep. 162—163°.

Das *Hydrochlorid* krystallisierte aus absolutem Alkohol-Äther, Schmelzpunkt 239—240°.

5,382 mg Subst.: 0,418 ccm N_2 (23,5°, 751 mm).

$C_8H_{18}NCl$ (161,59) Ber. N 8,67 Gef. N 8,84.

Das *Chloroplatinat* wurde aus Wasser umkrystallisiert, Schmelzpunkt 242° (Zers.)

4,737 mg Subst.: 1,406 mg Pt.

$C_{16}H_{36}N_2Cl_6Pt$ (660,22) Ber. Pt 29,57 Gef. Pt 29,68.

Das *Pikrat* krystallisierte aus Alkohol in gelben Nadeln, Schmelzpunkt 198—199°.

5,044 mg Subst.: 0,696 ccm N_2 (24,5°, 763 mm).

$C_{14}H_{18}O_7N_4$ (354,2) Ber. N 15,82 Gef. N 15,90.

Das *Pikrolonat*, gelbe Nadeln aus Methanol, Schmelzp. 233—233,5°.

4,079 mg Subst.: 0,661 ccm N_2 (24°, 746,5 mm).

$C_{18}H_{23}O_5N_5$ (389,18) Ber. N 17,99 Gef. N 18,28.

Das *Styphnat*, gelbe Nadeln aus Alkohol, Schmelzp. 170°.

7,799 mg Subst.: 1,039 ccm N_2 (21°, 753 mm).

$C_{14}H_{18}O_8N_4$ (370,17) Ber. N 15,14 Gef. N 15,32.

Das *Jodmethylat* wurde aus einer Acetonlösung mit absolutem Äther gefällt, Schmelzp. 271° (Zers.).

7,139 mg Subst.: 0,340 ccm N_2 (20°, 755 mm).

$C_9H_{18}NJ$ (267,06) Ber. N 5,24 Gef. N 5,51.

Da die Schmelzpunkte der Derivate stark von den Schmelzpunkten der früher aus 1,4-Dibrom-3-(β-brom-äthyl)-hexan und methylalkoholischem Ammoniak dargestellten Verbindungen abwichen, wiederholten wir die frühere Darstellung.

Aus 19,0 g des Tribrom-derivates erhielten wir mit 120 ccm 20-proc. methylalkoholischem Ammoniak nach 3-stündigem Erhitzen im Bombenrohr 1,27 g einer tertiären Base, Siedep. 160°.

Das *Pikrat* der Base schmolz diesmal nach 3-maligem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 254°. Das Pikrolonat konnten wir durch fraktionierte Krystallisation aus Alkohol in 2 Fraktionen zerlegen:

a) Schmelzp. 205—206°, gef. N 17,88 und b) Schmelzp. 231—232°, gef. N 17,88. Es ist also wahrscheinlich, daß die anomale Base aus Tribrom-derivat ein Gemisch mehrerer Verbindungen ist.

α-(Tetrahydro-pyranyl-4)-isobuttersäure.

15 g Tetrahydro-γ-pyron wurden mit 27,3 g α-Brom-isobuttersäureäthylester in 150 ccm Benzol mit 15 g Zinkspänen kondensiert. Ausbeute 16,16 g (50 Proc. d. Th.) des farblosen, öligen Oxysäure-esters, $Siedep._{0,06\ mm}$ 100—110°. 16,6 g Oxysäure-ester wurden mit 20 g Acetanhydrid und einem Tropfen konz. Schwefelsäure 2 Stunden acetyliert und das Acetylderivat durch 3-malige Destillation bei gewöhnlichem Drucke gespalten. Die Ausbeute an ungesättigtem Ester war wesentlich niedriger als bei solchen Oxysäure-estern, die in α, β-ungesättigte Säure-ester übergeführt werden konnten: 4,56 g (30 Proc. d. Th.), $Siedep._{12\ mm}$ 124—126°.

36,346 mg Subst.: 86,8 mg CO_2, 29,9 mg H_2O.

$C_{11}H_{18}O_3$ (198,14) Ber. C 66,62 H 9,16 Gef. C 66,65 H 9,42.

4,12 g des ungesättigten Esters wurden in wenig Alkohol mit 300 mg vorreduziertem Platinoxyd hydriert. Wasserstoffverbrauch ber. 466 ccm, gef. 463 ccm (0°, 760 mm). Ausbeute 3,55 g des gesättigten Esters (85,5 Proc. d. Th.), $Siedep._{13\ mm}$ 118—122°.

23,337 mg Subst.: 56,1 mg CO_2, 21,4 mg H_2O.

$C_{11}H_{20}O_3$ (200,16) Ber. C 65,96 H 10,07 Gef. C 65,56 H 10,26.

Die *Säure* wurde durch Hydrolyse von 3,0 g Ester mit 5 ccm Alkohol und 5 ccm 50-proc. Kalilauge erhalten. Die Säure wurde in Äther aufgenommen und krystallisierte nach dem Verdampfen des Äthers quantitativ. Für die Analyse wurde aus Benzol-Petroläther umkrystallisiert, Schmelzp. 90—91°.

36,270 mg Subst.: 83,1 mg CO_2, 29,8 mg H_2O.

$C_9H_{16}O_3$ (172,13) Ber. C 62,74 H 9,37 Gef. C 62,49 H 9,19.

2-Amino-2-(tetrahydro-pyranyl-4)-propan.

1,94 g der Säure wurden nach Curtius-Schmidt-Oesterlin in 10 ccm konz. Schwefelsäure, 15 ccm Chloroform mit 1 g Natriumazid bei 50° abgebaut. Ausbeute 0,81 g (50 Proc. d. Th.) der farblosen flüssigen Base, $Siedep._{16\ mm}$ 98—100°.

14,535 mg Subst.: 1,255 ccm N_2 (23,5°, 752 mm).

$C_8H_{17}ON$ (143,13) Ber. N 9,78 Gef. N 9,84.

Das *Hydrobromid* der Base wurde aus Äthylacetat umkrystallisiert, Schmelzp. 203°.

7,959 mg Subst.: 0,444 ccm N_2 (19°, 751 mm).

$C_8H_{18}ONBr$ (224,1) Ber. N 6,24 Gef. N 6,44.

1-Brom-4-amino-4-methyl-3-(β-brom-äthyl)-pentan-hydrobromid (VIII).

1 g 2-Amino-2-(tetrahydro-pyranyl-4)-propan-hydrobromid wurde 4 Stunden auf 100° mit 10 ccm 68-proc. Bromwasserstoffsäure erhitzt. Es krystallisierten aus dem Reaktionsprodukt nach dem Verdünnen mit Wasser insgesamt 1,27 g (77,5 Proc. d. Th.) des Dibrom-amin-hydrobromids. Für die Analyse wurde aus Äthylacetat umkrystallisiert, Schmelzp. 169—170°.

8,983 mg Subst.: 0,291 ccm N_2 (21°, 750 mm).

$C_8H_{18}NBr_3$ (367,9) Ber. N 3,81 Gef. N 3,71.

7,7-Dimethyl-1-aza-bicyclo-[1,2,2]-heptan (IV).

1,02 g Dibrom-amin-hydrobromid in 100 ccm Wasser wurden bei 50° in 500 ccm $^n/_{10}$-Natronlauge eingetropft. Nach dem Entfernen der nichttertiären Basen mit Benzolsulfochlorid verbrauchte die bicyclische Base 11,9 ccm $^n/_{10}$-Salzsäure (43 Proc. d. Th.).

Das schön krystallinische *Hydrochlorid* der Base wurde aus absolutem Alkohol–Äther umkrystallisiert, Schmelzp. 299—300° (Zers.).

9,002 mg Subst.: 0,666 ccm N_2 (18,5°, 752 mm).

$C_8H_{16}NCl$ (161,6) Ber. N 8,66 Gef. N 8,54.

Das *Chloroplatinat* wurde aus wäßrigem Alkohol (1 : 1) umkrystallisiert, Schmelzp. 233—234° (Zers.).

4,962 mg Subst.: 1,445 mg Pt.

$C_{16}H_{32}N_2Cl_6Pt$ (660,22) Ber. Pt 29,56 Gef. Pt 29,12.

Das *Pikrat*, gelbe Nadeln aus Alkohol, verkohlt oberhalb 290° ohne zu schmelzen.

7,788 mg Subst.: 1,064 ccm N_2 (21°, 753 mm).

$C_{14}H_{18}O_7N_4$ (354,14) Ber. N 15,81 Gef. N 15,72.

Neben der flüchtigen tertiären Base konnten wir aus dem stark alkalischen Rückstand nach der Wasserdampfdestillation das *Benzolsulfoderivat* einer *sekundären Base*, das in schönen verfilzten Nadeln krystallisierte, isolieren. Ausbeute 0,21 g (29 Proc. d. Th.).

Das Produkt wurde aus wäßrigem Alkohol umkrystallisiert, Schmelzp. 83°. Es handelt sich wahrscheinlich um das *1-Benzolsulfo-3-vinyl-2,2-dimethyl-pyrrolidin* oder um das isomere *1-Benzolsulfo-4-isopropyliden-piperidin.*

30,593 mg Subst.: 70,8 mg CO_2, 19,5 mg H_2O. — 8,900 mg Subst.: 0,405 ccm N_2 (18°, 753 mm).

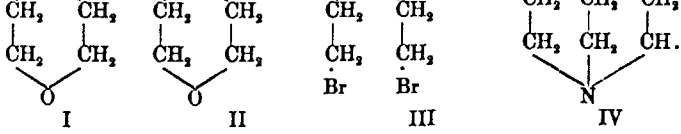
$C_{14}H_{19}O_2NS$ (265,21)	Ber.	C 63,35	H 7,23	N 5,28
	Gef.	„ 63,12	„ 7,13	„ 5,29.

II. Über die Synthese des 2-Methyl- und 2-Äthyl-chinuclidin;

von *V. Prelog, Frl. S. Heimbach* und *E. Cerkovnikov.*

Nachdem die Synthese der 7-Alkyl-1-aza-bicyclo-[1,2,2]-heptane über die Tetrahydro-pyranyl-4-ketoxime mit Erfolg durchgeführt wurde, versuchten wir auf analoge Weise die Darstellung der ringhomologen 2-Alkyl-chinuclidine.

Aus dem *Chlorid* der schon früher dargestellten (*Tetrahydro-pyranyl-4)-essigsäure* [1]) erhielten wir mit Methyl- und Äthyl-zink-jodid die entsprechenden *Ketone* (I). Ihre *Oxime* wurden mit Natrium und absolutem Alkohol zu den *Aminen* (II) reduziert und diese mit rauchender Bromwasserstoffsäure in die für die 2-fache intramolekulare Alkylierung notwendigen *Dibromamine* (III) übergeführt. In glatt verlaufender Reaktion erhielten wir daraus die gesuchten *2-Alkyl-chinuclidine* (IV), das *2-Methyl-* und *2-Äthyl-derivat*, welche durch krystallisierende Salze charakterisiert wurden.



I II III IV

Versuche.

(*Tetrahydro-pyranyl-4)-essigsäurechlorid.*

15,0 g der Säure wurden mit 20 ccm Thionylchlorid $^1/_2$ Stunde unter Rückfluß erhitzt. Ausbeute 14,7 g (87 Proc. d. Th.) eines farblosen Öls, Siedep.$_{15\ mm}$ 110—111°.

50,906 mg Subst.: 96,2 mg CO_2, 30,8 mg H_2O.

$C_7H_{11}O_2Cl$ (162,55) Ber. C 51,68 H 6,82 Gef. C 51,54 H 6,77.

(*Tetrahydro-pyranyl-4)-aceton* (I).

Aus 14,1 g des Säurechlorides und Zink-methyl-jodid (aus 20 g Methyljodid, 4,12 g absolutem Äthylacetat, 7,9 g Toluol und 20,45 g akti-

[1]) Vgl. Anm. 3, S. 235.

vierten Zinkspäne) erhielten wir 6,37 g eines farblosen Produktes, Siedep.$_{10\ mm}$ 102—105° (52 Proc. d. Th.). Das Keton wurde durch sein *2,4-Dinitro-phenyl-hydrazon* charakterisiert. Aus absolutem Alkohol krystallisiert es in gelborangenen Nadeln, Schmelzp. 135—136°.

5,557 mg Subst.: 0,843 ccm N_2 (20,5°, 754 mm).

$C_{14}H_{18}O_5N_4$ (322,17) Ber. N 17,39 Gef. N 17,50.

Das *Oxim* wurde nach dem Standard-Verfahren[1]) aus 6,26 g Keton dargestellt. Ausbeute 5,21 g eines Öls, Siedep.$_{14\ mm}$ 150° (75,4 Proc. d. Th.), das in der Vorlage krystallisierte. Für die Analyse wurde aus Petroläther umkrystallisiert, Schmelzp. 37—38°.

4,843 mg Subst.: 0,372 ccm N_2 (18°, 754 mm).

$C_8H_{15}O_2N$ (157,12) Ber. N 8,92 Gef. N 8,94.

2-Amino-1-(tetrahydro-pyranyl-4)-propan (II).

5 g des rohen (Tetrahydro-pyranyl-4)-acetonoxim wurden in 64 ccm absolutem Alkohol mit 7,98 g Natrium reduziert. Die freie Base bildet ein farbloses Öl, Siedep.$_{12\ mm}$ 93° (Ausbeute 2,16 g, d. i. 47,5 Proc. d. Th.).

4,810 mg Subst.: 0,402 ccm N_2 (18°, 748 mm).

$C_8H_{17}ON$ (143,14) Ber. N 9,79 Gef. N 9,64.

Das *Pikrat* krystallisiert aus Alkohol in gelben Nadeln, Schmelzpunkt 184°.

6,036 mg Subst.: 0,785 ccm N_2 (18°, 750 mm).

$C_{14}H_{20}O_8N_4$ (372,19) Ber. N 15,05 Gef. N 15,05.

1-Brom-5-amino-3-(β-brom-äthyl)-hexan-hydrobromid (III).

1,90 g 2-Amino-1-(tetrahydro-pyranyl-4)-propan wurden mit verdünnter Bromwasserstoffsäure neutralisiert und i. V. zur Trockne verdampft. Das krystallinische Hydrobromid wurde mit 40 ccm 70-proc. Bromwasserstoffsäure im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Da das Reaktionsprodukt nicht krystallisieren wollte, wurde 0,1 g zur Charakterisierung in das *Pikrat* übergeführt. Es krystallisiert aus Alkohol in gelben Nadeln, Schmelzp. 150—150,5°.

4,477 mg Subst.: 0,435 ccm N_2 (21°, 755 mm).

$C_{14}H_{20}O_7N_4Br_2$ (516,02) Ber. N 10,86 Gef. N 11,21.

2-Methyl-chinuclidin.
2-Methyl-1-aza-bicyclo-[2,2,2]-octan (IV).

Das rohe Dibrom-amin-hydrobromid wurde in 380 ccm Wasser gelöst und in 1520 ccm $^n/_{10}$-Natronlauge bei 50°

[1]) Vgl. Anm. 1, S. 235.

wie gewöhnlich eingetropft. Die wasserdampfflüchtige tertiäre Base verbrauchte zur Neutralisation nach dem Entfernen der anderen Basen mit Benzolsulfochlorid 109,5 ccm $^n/_{10}$-Salzsäure (82,5 Proc. d. Th.). Ausbeute an der destillierten Base (über Natrium getrocknet) 1,12 g (67,5 Proc. d. Th.), Siedep. 161°.

5,420 mg Subst.: 0,529 ccm N_2 (22°, 751 mm).

$C_8H_{15}N$ (125,12) Ber. N 11,20 Gef. N 11,16.

Das *Hydrochlorid* krystallisierte aus absolutem Alkohol durch Überschichten mit absolutem Äther in weißen Krystallen, Schmelzpunkt 327°.

7,470 mg Subst.: 0,559 ccm N_2 (19°, 752 mm).

$C_8H_{16}NCl$ (161,59) Ber. N 8,67 Gef. N 8,66.

Das *Chloroplatinat*, orangene Krystalle aus Wasser, Schmelzpunkt 216—217°.

3,392 mg Subst.: 0,996 mg Pt.

$C_{16}H_{32}N_2Cl_6Pt$ (660,24) Ber. Pt 29,57 Gef. Pt 29,36.

Das *Pikrat*, gelbe Nadeln aus Alkohol, Schmelzp. 286°.

5,240 mg Subst.: 0,734 ccm N_2 (22,5°, 752 mm).

$C_{14}H_{18}O_7N_4$ (354,17) Ber. N 15,82 Gef. N 16,01.

Das *Styphnat*, gelbe Nadeln aus Alkohol, Schmelzp. 208,5°.

7,037 mg Subst.: 0,921 ccm N_2 (18°, 754 mm).

$C_{14}H_{18}O_8N_4$ (370,17) Ber. N 15,14 Gef. N 15,27.

Das *Pikrolonat*, gelbe Nadeln aus Alkohol, Schmelzp. 226°.

6,304 mg Subst.: 0,988 ccm N_2 (19°, 754 mm).

$C_{18}H_{23}O_5N_5$ (389,22) Ber. N 18,00 Gef. N 18,19.

Das *Jodmethylat* krystallisierte aus absolutem Alkohol nach Überschichten mit Äther, Schmelzp. 346,5° (Zers.).

5,655 mg Subst.: 0,269 ccm N_2 (19°, 751 mm).

$C_9H_{18}NJ$ (267,07) Ber. N 5,25 Gef. N 5,49.

1-(Tetrahydro-pyranyl-4)-butanon-2.

Aus 14,55 g des (Tetrahydro-pyranyl-4)-essigsäure-chlorid und Zinkäthyl-jodid (aus 26,3 g Äthyljodid, 5,0 g absolutem Äthylacetat, 10,0 g Toluol und 24,7 g aktivierten Zinkspänen) erhielten wir 10,91 g

Keton (78 Proc. d. Th.), Siedep.$_{9\,mm}$ 109°. Es wurde durch sein *2,4-Dinitro-phenyl-hydrazon* charakterisiert. Gelbe spitze Stäbchen aus absolutem Alkohol, Schmelzp. 117—118°.

3,535 mg Subst.: 0,522 ccm N_2 (24,5°, 751 mm).

$C_{15}H_{30}O_5N_4$ (336,16) Ber. N 16,66 Gef. N 16,74.

Das *Oxim* wurde aus 10,91 g Keton dargestellt. Ausbeute 8,58 g (71,5 Proc. d. Th.), Siedep.$_{8\,mm}$ 148—154°. Wir konnten die ölige Substanz nicht zur Krystallisation bringen, sie wurde darum weiterverarbeitet.

2-Amino-1-(tetrahydro-pyranyl-4)-butan (II).

7,95 g Rohoxim wurden mit 11,8 g Natrium in 95 ccm absolutem Alkohol reduziert. Ausbeute 5,29 g (72 Proc. d. Th.), Siedep.$_{12\,mm}$ 104°.

6,313 mg Subst.: 0,497 ccm N_2 (22°, 756 mm).

$C_9H_{19}ON$ (157,16) Ber. N 8,91 Gef. N 9,06.

Das *Pikrat* krystallisierte aus Alkohol, Schmelzp. 148°.

8,187 mg Subst.: 1,039 ccm N_2 (22°, 754 mm).

$C_{15}H_{22}O_8N_4$ (386,20) Ber. N 14,51 Gef. N 14,56.

1-Brom-5-amino-3-(β-bromäthyl)-heptan-hydrobromid (III).

4,84 g 2-Amino-1-(tetrahydro-pyranyl-4)-butan wurden mit Bromwasserstoffsäure neutralisiert, zur Trockne verdampft und das Hydrobromid 3 Stunden im Bombenrohr mit 55 ccm 70-proc. Bromwasserstoffsäure auf 100° erhitzt. Nach dem Verdünnen mit Wasser schied sich das Hydrobromid des Dibrom-amins krystallinisch aus. Ausbeute 8,71 g (74 Proc. d. Th.). Aus der Mutterlauge konnte noch eine kleinere Menge weniger reinen Produktes gewonnen werden. Für die Analyse wurde aus Äthylacetat umkrystallisiert, Schmelzp. 123°.

8,183 mg Subst.: 0,277 ccm N_2 (23°, 753 mm).

$C_9H_{20}NBr_3$ (381,91) Ber. N 3,67 Gef. N 3,87.

2-Äthyl-chinuclidin. 2-Äthyl-1-aza-bicyclo-[2,2,2]-octan (IV).

Die tertiäre Base aus 4,5 g des Dibromamin-hydrobromids verbrauchte 9,91 ccm n-Salzsäure (34 Proc. d. Th.). Das farblose Öl siedete über Natrium getrocknet bei 180—181°.

7,488 mg Subst.: 0,661 ccm N_2 (25°, 753 mm).

$C_9H_{17}N$ (139,14) Ber. N 10,07 Gef. N 10,02.

Das *Chlorhydrat*, weiße Kryställchen aus absolutem Alkohol-Äther, Schmelzp. 239°.

7,753 mg Subst.: 0,554 ccm N_2 (25°, 752 mm).

$C_9H_{18}NCl$ (175,61) Ber. N 7,98 Gef. N 8,09.

Das *Chloroplatinat*, orangene Kryställchen aus Methanol, Schmelzpunkt 227°.

4,496 mg Subst.: 1,263 mg Pt.

$C_{18}H_{36}N_2Cl_6Pt$ (688,27) Ber. Pt 28,36 Gef. Pt 28,09.

Das *Pikrat*, lange gelbe Nadeln aus Alkohol, Schmelzp. 170—171°.

7,775 mg Subst.: 1,039 ccm N_2 (25°, 751 mm).

$C_{15}H_{20}O_7N_4$ (368,19) Ber. N 15,22 Gef. N 15,15.

Das *Pikrolonat*, Prismen aus Alkohol, Schmelzp. 219°.

8,584 mg Subst.: 1,308 ccm N_2 (22°, 754 mm).

$C_{19}H_{25}O_5N_5$ (403,23) Ber. N 17,37 Gef. N 17,48.

Das *Jodmethylat* bildet, aus absolutem Alkohol–Äthylacetat umkrystallisiert, weiße Krystallaggregate, Schmelzp. 290—290,5°.

8,012 mg Subst.: 0,350 ccm N_2 (24,5°, 754 mm).

$C_{10}H_{20}NJ$ (281,08) Ber. N 4,98 Gef. N 4,97.

III. Über die Synthese von 3-Methyl- und 3-Äthyl-chinuclidin;

von *V. Prelog, N. Šoštarić* und *E. Guštak.*

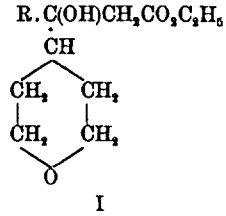
Ein β-substituiertes Chinuclidin, das 3-Äthyl-chinuclidin, war schon früher wegen seiner Beziehungen zur Chemie der Chinaalkaloide bekannt. Seine Synthese von Koenigs[1]) aus β-Collidin sowie seine Darstellung aus Cincholoipon bildeten einen wichtigen Beitrag zur Konstitutionsermittlung dieser Alkaloide.

Wir haben auch für die Darstellung der β-substituierten Chinuclidine eine Reaktionsfolge entworfen, die uns eine allgemeine Synthese dieser Verbindungen durch 2-fache intramolekulare Alkylierung erlaubte. Als Ausgangsmaterial dienten die bekannten Methyl- und Äthyl-(tetrahydro-pyranyl-4)-ketone[2]) (Formel I S. 231), die mit Zn und Bromessigsäure-ester zu den *Oxysäure-estern* (I) kondensiert wurden. Durch Wasserabspaltung und Hydrierung gelangten wir zu den notwendigen Carbonsäuren (II), die nach Curtius-Schmidt abgebaut wurden (III). Aus diesen erhielten wir auf gewohnte Weise mit rauchender Bromwasserstoffsäure

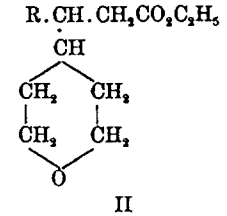
[1]) B. 37, 3245 (1904); 38, 3049 (1905).

[2]) Vgl. Anm. 7, S. 231.

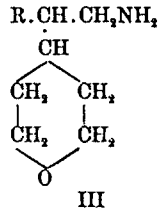
die *Dibrom-amin-hydrobromide* (IV), welche dann durch 2-fache intramolekulare Alkylierung in die *3-Alkyl-chinuclidine* (V) übergeführt wurden. Beide auf diese Weise dargestellten Basen, das bisher unbekannte *3-Methyl-chinuclidin* und das früher auf anderem Wege erhaltene *3-Äthyl-chinuclidin* liefern schön krystallisierende Derivate, von welchen diejenigen des 3-Äthyl-chinuclidin vorzüglich mit denen in der Literatur beschriebenen übereinstimmen.



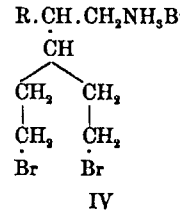
I



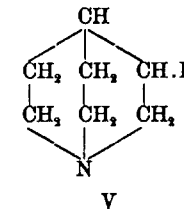
II



III



IV



V

Im Zusammenhang mit der Synthese der β-substituierten Chinuclidine erwähnen wir noch die Versuche[1]) zu den Verbindungen dieser Reihe zu gelangen, die nicht zum Ziele führten. Durch Einwirkung von Äthyl-magnesium-bromid auf Phenoxy-acetaldehyd erhielten wir das *1-Phenoxy-butanol-(2)* VII, aus dem wurde mit Phosphor-tribromid und Pyridin *1-Phenoxy-2-brom-butan* VIII dargestellt. Die Malonestersynthese mit diesem Bromid gab uns *1-Phenoxy-butyl-(2)-malonsäureester,* IX. Es wurden mehrere vergebliche Versuche gemacht diese Verbindung mit 2-Phenoxy- oder auch Äthoxy-äthyl-bromid zu kondensieren und so zu einem Ausgangsmaterial für die Synthese der Cincholoipon-Derivate und des 3-Äthyl-chinuclidins zu kommen.

VII $C_6H_5O.CH_2CHOH.CH_2CH_3$ VIII $C_6H_5O.CH_2CHBr.CH_2CH_3$

IX $C_6H_5O.CH_2CH(C_2H_5).CH(CO_2C_2H_5)_2$.

[1]) Die Versuche wurden von den Herren Dr. Ing. D. Kohlbach und Ing. R. Seiwerth ausgeführt.

Versuche.

β-Oxy-β-(tetrahydro-pyranyl-4)-buttersäure-äthylester (I).

14,52 g Methyl-(tetrahydro-pyranyl-4)-keton (Siedep.$_{14\ mm}$ 93°), 38 g Bromessigsäure-äthylester und 23 g Zinkspäne wurden in 100 ccm Benzol unter Rückfluß zur Reaktion gebracht und dann 2 Stunden gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Eis zerlegt, mit 50 ccm verd. Schwefelsäure (1 : 10) angesäuert und die Benzolschicht, wo sich der größere Teil des Reaktionsproduktes befindet, abgetrennt. Die wäßrige Schicht wurde erschöpfend mit Äther ausgezogen. Die vereinigten Auszüge wurden zusammen mit der Benzolschicht mit verd. Schwefelsäure und Natriumbicarbonatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. V. destilliert. Die Fraktion über 100° diente gleich zur Darstellung des ungesättigten Esters, da sie schon bei der Destillation Wasser abspaltete.

β-(Tetrahydro-pyranyl-4)-crotonsäure-äthylester.

Der rohe Oxysäure-ester wurde 20 Minuten mit 12 g Kaliumbisulfat auf 90° erhitzt und dann i. V. destilliert. Das Destillat wurde in Äther gelöst, mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und rektifiziert. Aus der oben beschriebenen Präparation des Oxysäure-esters erhielten wir 9,2 g (41 Proc. d. Th.) des farblosen, öligen ungesättigten Esters, Siedep.$_{16\ mm}$ 136°.

37,609 mg Subst.: 91,9 mg CO_2, 30,4 mg H_2O.

$C_{11}H_{18}O_3$ (198,14) Ber. C 66,62 H 9,15 Gef. C 66,64 H 9,04.

β-(Tetrahydro-pyranyl-4)-buttersäure (II).

Äthylester. Die Hydrierung des ungesättigten Esters gelang erst, nachdem er 2-mal über Platinschwarz i. V. destilliert wurde. 11,16 g auf diese Weise gereinigten Esters wurden in alkoholischer Lösung mit 0,6 g vorreduziertem Platinoxyd nach Adams hydriert und gaben 10,7 g eines farblosen Öls (95 Proc. d. Th.), Siedep.$_{12\ mm}$ 130—131°.

15,322 mg Subst.: 37,2 mg CO_2, 14,0 mg H_2O.

$C_{11}H_{20}O_3$ (200,16) Ber. C 65,95 H 10,07 Gef. C 66,21 H 10,22.

Die *freie Säure* erhielten wir durch die Verseifung von 10,07 g des Äthylesters mit 20 ccm 50-proc. Kalilauge und 30 ccm Alkohol. Nach 2-stündigem Kochen wurde auf übliche Weise verarbeitet und die Säure in Äther aufgenommen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde i. V. destilliert. Ausbeute 8,44 g (98 Proc. d. Th.) eines farblosen Öls, Siedep.$_{0,4\ mm}$ 135—140°, welches in der Vorlage

erstarrte. Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Äther–Petroläther Schmelzp. 64,5—65°.

55,292 mg Subst.: 127,6 mg CO_2, 46,0 mg H_2O.

$C_9H_{16}O_3$ (172,13) Ber. C 62,75 H 9,37 Gef. C 62,94 H 9,31.

1-Amino-2-(tetrahydro-pyranyl-4)-propan (III).

8 g β-(Tetrahydro-pyranyl-4)-buttersäure wurden in 40 ccm konz. Schwefelsäure gelöst, mit 60 ccm Chloroform überschichtet und bei 50° mit 4 g Natriumazid abgebaut. Die flüchtige Base wurde durch Wasserdampfdestillation gereinigt und wie gewöhnlich isoliert. Ausbeute 4,96 g eines farblosen Öls (74,5 Proc. d. Th.), Siedep.$_{14\ mm}$ 102°.

7,300 mg Subst.: 0,635 ccm N_2 (22°, 759 mm).

$C_8H_{17}NO$ (143,15) Ber. N 9,79 Gef. N 10,05.

5-Brom-1-amino-2-methyl-3-(β-bromäthyl)-pentan-hydrobromid (IV).

4,61 g 1-Amino-2-(tetrahydro-pyranyl-4)-propan wurden mit verd. Bromwasserstoffsäure neutralisiert, zur Trockne verdampft und das Hydrobromid mit 100 ccm 69-proc. Bromwasserstoffsäure 3 Stunden auf 100° im Bombenrohr erhitzt. Nach dem Verdünnen des Reaktionsproduktes mit Wasser fielen weiße Krystalle aus, eine weitere Menge wurde durch Abdampfen i. V. erhalten. Ausbeute 9,63 g (81,4 Proc. d. Th.), Schmelzp. nach Umlösen aus Benzol 163—165°.

9,007 mg Subst.: 0,323 ccm N_2 (19°, 745 mm).

$C_8H_{18}NBr_3$ (367,90) Ber. N 3,81 Gef. N 4,11.

3-Methyl-chinuclidin. 3-Methyl-1-aza-bicyclo-[2,2,2]-octan (V).

8,0 g Dibrom-amin-hydrobromid wurden in 800 ccm Wasser gelöst und während 2 Stunden in 8 Liter $^n/_{10}$-Natronlauge bei 50° unter Rühren eingetropft. Nach dem Eintropfen wurde noch $^1/_2$ Stunde auf 50° erhitzt, dann abgekühlt und durch Schütteln mit 24 g Benzolsulfochlorid die nichttertiären Basen gebunden. Die tertiäre Base verbrauchte nach der Wasserdampfdestillation 20,5 ccm n-Salzsäure (96,5 Proc. d. Th.). Die freie Base bildet über Natrium getrocknet und destilliert ein basisch riechendes Öl, Siedepunkt 171°, Ausbeute 2,06 g (88 Proc. d. Th.).

4,184 g Subst.: 0,402 ccm N_2 (21,5°, 745 mm).

$C_8H_{15}N$ (125,13) Ber. N 11,20 Gef. N 10,92.

Das *Hydrochlorid* krystallisierte aus absolutem Alkohol durch Überschichten mit Äther in weißen Krystallen, die je nach der Geschwindigkeit des Erhitzens zwischen 312—324° schmolzen (zugeschmolzene Capillare).

5,377 mg Subst.: 0,411 ccm N_2 (19°, 754 mm).

$C_8H_{16}NCl$ (161,59) Ber. N 8,67 Gef. N 8,88.

Das *Chloroplatinat* krystallisierte aus Wasser in orangenen Krystallen, Schmelzp. 219°.

2,599 mg Subst.: 0,767 mg Pt.

$C_{16}H_{32}N_2Cl_6Pt$ (660,24) Ber. Pt 29,57 Gef. Pt 29,51.

Das *Pikrat* krystallisierte aus Alkohol in gelben Nadeln, Schmelzpunkt 227°.

4,307 mg Subst.: 0,600 ccm N_2 (20°, 754 mm).

$C_{14}H_{18}O_7N_4$ (354,17) Ber. N 15,82 Gef. N 16,10.

Das *Pikrolonat* krystallisierte aus Alkohol in gelben Prismen, Schmelzp. 205—206°.

5,535 mg Subst.: 0,872 ccm N_2 (21°, 755 mm).

$C_{18}H_{23}O_5N_5$ (389,22) Ber. N 18,00 Gef. N 18,17.

Das *Jodmethylat* krystallisierte aus Aceton in weißen Krystallen, Schmelzp. 316° (Zers.).

7,284 mg Subst.: 0,353 ccm N_2 (21°, 749 mm).

$C_9H_{18}NJ$ (267,07) Ber. N 5,25 Gef. N 5,54.

3-(Tetrahydro-pyranyl-4)-penten-(2)-säure-(1)-äthylester.

Die Verbindung wurde auf analoge Art dargestellt wie das niedrigere Homologe. Aus 26,5 g Äthyl-(tetrahydro-pyranyl-4)-keton (Siedep.$_{10\ mm}$ 97—102°), 20 g Zinkspänen, 40 g Bromessigsäureäthylester in 160 ccm Benzol erhielten wir 20,5 g eines farblosen Öls vom Siedep.$_{0,03\ mm}$ 127—135°, das nach der Analyse aus dem Oxysäureester, der schon teilweise Wasser abgespalten hat, bestand. Es wurde darum weiterverarbeitet. Aus 16,7 g des rohen Oxysäure-esters wurden mit 6 g Kaliumbisulfat 13,56 g des ungesättigten Esters, Siedep.$_{0,2\ mm}$ 92—95° erhalten.

29,962 mg Subst.: 74,9 mg CO_2, 26,1 mg H_2O.

$C_{12}H_{20}O_3$ (212,16) Ber. C 67,87 H 9,50 Gef. C 68,17 H 9,78.

3-(Tetrahydro-pyranyl-4)-pentansäure-(1) (II).

Äthylester. 12,1 g des ungesättigten Esters wurden mit 400 mg vorreduziertem Platinoxyd in wenig Alkohol hydriert. Ausbeute 11,87 g (97 Proc. d. Th.), Siedep.$_{11\ mm}$ 139—143°.

55,066 mg Subst.: 135,5 mg CO_2, 50,0 mg H_2O.

$C_{12}H_{22}O_3$ (214,17) Ber. C 67,24 H 10,35 Gef. C 67,11 H 10,16.

Die *Säure* wurde durch alkalische Verseifung des Esters auf übliche Weise gewonnen. Sie bildet ein dickes, farbloses Öl, Siedepunkt$_{0,02\ mm}$ 129—131°.

23,792 mg Subst.: 56,1 mg CO_2, 20,2 mg H_2O.

$C_{10}H_{18}O_3$ (186,14) Ber. C 64,47 H 9,75 Gef. C 64,31 H 9,50.

1-Amino-2-(tetrahydro-pyranyl-4)-butan (III).

7,8 g der Säure wurden in 24 ccm konz. Schwefelsäure, überschichtet mit 62 ccm Chloroform mit 4,5 g Natriumazid versetzt und weiter wie gewöhnlich verarbeitet. Ausbeute 4,45 g (63 Proc. d. Th.) des Amins, Siedep.$_{14\ mm}$ 113°.

14,236 mg Subst.: 1,075 ccm N_2 (23,5°, 758 mm).

$C_9H_{19}ON$ (157,15) Ber. N 8,90 Gef. N 8,67.

1-Brom-4-(amino-methyl)-3-(β-bromäthyl)-hexan-hydrobromid (IV).

Aus 4,45 g 1-Amino-2-(tetrahydro-pyranyl-4)-butan, welches als Hydrobromid mit 30 ccm 70-proc. Bromwasserstoffsäure 4 Stunden im Bombenrohr auf 100° erhitzt wurden, erhielten wir 10,2 g des krystallinischen Reaktionsproduktes (94,5 Proc. d. Th.). Für die Analyse wurde aus Äthylacetat umkrystallisiert, Schmelzp. 177,5—178°.

8,740 mg Subst.: 0,281 ccm N_2 (26°, 757 mm).

$C_9H_{20}NBr_3$ (381,91) Ber. N 3,67 Gef. N 3,65.

3-Äthyl-chinuclidin. 3-Äthyl-1-aza-bicyclo-[2,2,2]-octan (V).

10,0 g des Dibrom-amin-hydrobromids, in 2 Liter Wasser gelöst, wurden während 4 Stunden bei 50° in 8 Liter $^n/_{10}$-NaOH unter Rühren eingetropft. Die tertiäre Base durch Benzolsulfochlorid und Wasserdampfdestillation gereinigt, wurde wie gewöhnlich isoliert, mit Natrium getrocknet und destilliert. Ausbeute 3,02 g eines farblosen, basisch riechenden Öls, Siedep.$_{12\ mm}$ 78—79° (80,5 Proc. d. Th.).

6,573 mg Subst.: 0,586 ccm N_2 (20,5°, 753 mm).

$C_9H_{17}N$ (139,14) Ber. N 10,06 Gef. N 10,28.

Das *Chloroplatinat*, orangene Stäbchen aus Wasser, Schmelzpunkt 220—223° (Zers.). Königs gibt an[1]) 221° (Zers.).

3,798 mg Subst.: 1,084 mg Pt.

$C_{18}H_{36}N_2Cl_6Pt$ (688,25) Ber. Pt 28,57 Gef. Pt 28,54.

Das *Chloroaurat*, gelbe Blättchen aus verd. Alkohol, Schmelzpunkt 178,5—179°, Königs 176—178°.

2,825 mg Subst.: 1,163 mg Au.

$C_9H_{18}NCl_4Au$ (479,18) Ber. Au 41,15 Gef. Au 41,17.

[1]) Vgl. Anm. 1, S. 247.

Das *Pikrat*, gelbe Nadeln aus Alkohol, Schmelzp. 153°, nach Königs 153—154,5°.

7,986 mg Subst.: 1,082 ccm N_2 (23°, 755 mm).

$C_{15}H_{20}O_7N_4$ (368,16) Ber. N 15,22 Gef. N 15,49.

Das *Jodmethylat*, weiße Krystalle aus Aceton-Äther, welche unscharf bei 55° schmelzen, nach Königs 55—80° (aus Chloroform-Benzol).

6,075 mg Subst.: 0,275 ccm N_2 (21°, 760 mm).

$C_{10}H_{20}NJ$ (281,18) Ber. N 4,98 Gef. N 5,26.

Das *Pikrolonat*, gelbe Nadeln aus Alkohol, Schmelzp. 187—188°.

6,349 mg Subst: 0,968 ccm N_2 (25,5°, 747 mm).

$C_{19}H_{25}O_5N_5$ (403,23) Ber. N 17,37 Gef. N 17,13.

Versuche zur optischen Spaltung.

Es wurden auch Versuche unternommen, das racemische 3-Äthyl-chinuclidin in seine optisch aktiven Komponenten zu zerlegen, eine Aufgabe, welche sich schon Königs gestellt hat.

Das *Bitartrat*, welches zuerst dargestellt wurde, erwies sich als ungeeignet für die Spaltungsversuche, obschon es aus Wasser schön krystallisierte. 1,43 g Rechts-Weinsäure und 1,31 g 3-Äthylchinuclidin wurden in 1,25 g heißem Wasser gelöst. Nach dem Erkalten schieden sich 1,1 g des weißen krystallinischen Salzes aus mit einem spezifischen Drehungsvermögen $[\alpha]_D = + 14{,}8° \pm 1{,}1°$ (Wasser, $c = 9{,}15$, $l = 0{,}2$ dm, $\alpha_D = + 0{,}14°$). Aus heißem Wasser umkrystallisiert, zeigte das Bitartrat ein $[\alpha]_D = + 14{,}3° \pm 2{,}0°$ (Wasser, $c = 4{,}76$, $l = 0{,}2$ dm, $\alpha_D = + 0{,}14°$). Das molekulare Drehungsvermögen $[M]_D = + 41{,}4° \pm 5{,}8°$ war also gleich dem molekularen Drehungsvermögen der Bitartrate der optisch inaktiven Basen.

32,444 mg Subst.: 63,9 mg CO_2, 22,8 mg H_2O.

$C_{13}H_{23}O_6N$ (289,19) Ber. C 53,94 H 8,01 Gef. C 53,72 H 7,86.

Eine partielle Spaltung konnten wir mit α-Brom-[d-campher]-π-sulfosäure erreichen.

1,36 g 3-Äthyl-chinuclidin und 30,8 ccm einer 10,3-proc. Lösung der Säure wurden i. V. zur Trockne verdampft. Der krystallinische Rückstand wurde einer systematischen fraktionierten Krystallisation aus Äthylacetat, aus welchem er verfilzte, dünne, seidenglänzende Nadeln bildet, unterworfen. Nach 6 Krystallisationen stieg der Schmelzpunkt von 181—182,5° auf 188—188,5° und das Produkt zeigte in

wäßriger Lösung ein $[\alpha]_D = +\ 76{,}4° \pm 0{,}7°$. Bei der weiteren Krystallisation blieb das spezifische Drehungsvermögen $[\alpha]_D = +\ 76{,}0° \pm 0{,}5$ (Wasser, $c = 1{,}91$, $l = 2{,}2$ dm, $\alpha_D = +\ 3{,}18°$) und auch der Schmelzpunkt änderte sich nicht.

8,474 mg Subst.: 0,252 ccm N_2 (25,5°, 763 mm).

$C_{19}H_{33}O_4NBrS$ (450,23) Ber. N 3,11 Gef. N 3,41.

Aus 0,53 g des so gewonnenen α-Brom-[d-campher]-π-sulfonates wurde mit Kalilauge und durch Wasserdampfdestillation die Base regeneriert und in das Hydrochlorid überführt. Das Hydrochlorid drehte rechts $[\alpha]_D = +\ 37° \pm 4°$ (Wasser, $c = 0{,}450$, $l = 1$ dm, $\alpha_D = +\ 0{,}165°$), also zeigte etwa das halbe Drehungsvermögen des optisch aktiven 3-Äthylchinuclidins aus Cincholoipon-äthylester (nach Königsschen Zahlen errechnet sich ein $[\alpha]_D = +\ 72{,}5°$ ($c = 5$, $l = 2$ dm, $\alpha_D = +\ 7{,}15°$).

Um dies zu erklären, wiederholten wir mit einigen Verbesserungen die Darstellung des optisch aktiven 3-Äthylchinuclidins aus Cincholoipon-äthylester nach Königs.

3-Äthyl-4-(β-oxyäthyl)-piperidin.

4,12 g Cincholoiponsäure-äthylester (aus Chinchonin) wurden mit 5 g Natrium in 50 ccm absolutem Äthylalkohol reduziert. Ausbeute 1,81 g (58 Proc. d. Th.) eines farblosen, viscosen Öls, Siedep.$_{0,1\ mm}$ 106—107°. $[\alpha]_D = +\ 12{,}5° \pm 0{,}5°$ (96-proc. Alkohol, $c = 4{,}646$, $l = 1$ dm, $\alpha_D = +0{,}58°$).

12,099 mg Subst.: 0,916 ccm N_2 (23°, 754 mm).

$C_9H_{19}ON$ (157,16) Ber. N 8,91 Gef. N 8,67.

3-Äthyl-4-(β-bromäthyl-)piperidin-hydrobromid.

1,5 g 3-Äthyl-4-(β-oxyäthyl)-piperidin wurden in das Hydrobromid überführt und mit 20 ccm 69-proc. Bromwasserstoffsäure 3 Stunden auf 100-110° im Bombenrohr erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde i. V. zur Trockne verdampft und der Rückstand aus 10 ccm Äthylacetat umgelöst, woraus er in dünnen Blättchen krystallisierte. Ausbeute 2,57 g (87 Proc. d. Th.), Schmelzp. 121,5—122°. $[\alpha]_D = -\ 16{,}5° \pm 0{,}4°$ (96-proc. Alkohol, $c = 4{,}957$, $l = 1$ dm, $\alpha_D = -\ 0{,}82°$).

9,145 mg Subst.: 0,373 ccm N_2 (23°, 758 mm).

$C_9H_{19}NBr_2$ (300,99) Ber. N 4,65 Gef. N 481.

(+)-3-Äthyl-chinuclidin.

2,04 g 3-Äthyl-4(β-bromäthyl)-piperidin-hydrobromid in 250 ccm Wasser wurden in 1 Liter $^n/_{10}$-Natronlauge bei 50° während $2^1/_2$ Stunden eingetropft. Die tertiäre Base wurde wie gewöhnlich mit Benzolsulfochlorid und Wasserdampfdestillation gereinigt und verbrauchte bei der Neutralisation 55,8 ccm $^n/_{10}$-Salzsäure (82,5 Proc. d. Th.). Die

über Natrium destillierte Base zeigte das spezifische Drehungsvermögen $[\alpha]_D = +110° \pm 0{,}5°$ (96-proc. Alkohol, $c = 3{,}973$, $l = 1$ dm, $\alpha_D = +4{,}38°$).

7,019 mg Subst.: 0,617 ccm N_2 (24°, 756 mm).

$C_9H_{17}N$ (139,14) Ber. N 10,07 Gef. N 10,05.

Das *Hydrochlorid* wurde aus Alkohol–Äther umkrystallisiert und zeigte ein $[\alpha]_D = +70{,}1° \pm 1{,}3°$ (Wasser, $c = 1{,}581$, $l = 1$ dm, $\alpha_D = +1{,}11°$). Das *α-Brom-[d-campher]-π-sulfonat* wurde aus Äthylacetat umkrystallisiert. Es krystallisierte in kleinen, weißen, spitzen Prismen, Schmelzpunkt 188—189° mit dem spezifischen Drehungsvermögen $[\alpha]_D = +87{,}1° \pm 2{,}0°$ (Wasser, $c = 1{,}125$, $l = 1$ dm, $\alpha_D = +0{,}98°$).

6,281 mg Subst.: 0,174 ccm N_2 (26°, 758 mm).

$C_{19}H_{32}O_4NBrS$ (450,23) Ber. N 3,11 Gef. N 3,15.

Das α-Brom[d-campher]-π-sulfonat der aktiven Base zeigte also denselben Schmelzpunkt wie das Salz, welches aus racemischem 3-Äthyl-chinuclidin gewonnen wurde und ein viel geringeres Drehungsvermögen besaß, was auch den teilweisen Erfolg der Spaltung erklärt. Scheinbar neigen die Salze des 3-Äthylchinuclidins mit optisch aktiven Säuren zu verschiedenen Typen der sogenannten partiellen Razemie, welche zuerst von Ladenburg an einer ähnlichen Verbindung, dem 3-Methyl-piperidin, beobachtet wurde. Im Zusammenhang damit ist auch die Gleichheit der Schmelzpunkte und des Aussehens von Salzen des razemischen und optisch aktiven 3-Äthyl-chinuclidins mit inaktiven Säuren erwähnenswert.

So schmelzen das racemische und aktive *Pikrat* bei 153—154° und auch der Mischschmelzpunkt ist derselbe und beide *Chloroplatinate* zeigen auch denselben Schmelzpunkt und Mischschmelzp. 223° (Zers.).

1-Phenoxy-butanol-(2).

21,4 g Phenoxy-acetaldehyd[1] wurden in eine Äthylmagnesium-bromid-Lösung, aus 11,5 g Magnesiumspänen, 51 g Äthylbromid in 350 ccm absolutem Äther, langsam eingetropft, über Nacht stehen gelassen und dann 3 Stunden im gelinden Sieden gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde mit Eis zersetzt, mit verd. Salzsäure angesäuert, die wäßrige Schicht gut mit Äther ausgezogen und die vereinigten

[1]) Soc. 1937, 1059; C. 1934, II, 2063, 2670.

Ätherauszüge über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels destillierte das 1-Phenoxy-butanol-2, Siedep.$_{20\ mm}$ 134°. Ausbeute 22,3 g (85,5 Proc. d. Th.). Das farblose, angenehm riechende Öl krystallisierte bald und schmolz dann bei 28,5°.

46,012 mg Subst.: 121,8 mg CO_2, 34,3 mg H_2O.

$C_{10}H_{14}O_2$ (166,12) Ber. C 72,29 H 8,43 Gef. C 72,20 H 8,34.

2-Brom-1-phenoxy-butan.

Aus 10 g 1-Phenoxy-butanol-(2) und 9 ccm trocknen Pyridin, die in 2,3 ccm Phosphortribromid eingetropft wurden, erhielten wir auf übliche Weise 9,17 g (66 Proc.) des Bromids, Siedep.$_{23\ mm}$ 134—137°.

169,0 mg Subst.: 139,4 mg AgBr.

$C_{10}H_{13}OBr$ (229,02) Ber. Br 34,89 Gef. Br 35,10.

2-(Phenoxy-methyl)-butan-dicarbonsäure-(1,1)-diäthylester.

21,27 g 2-Brom-1-phenoxy-butan gaben mit Natrium-malonester aus 29 g Malonsäure-diäthylester, 70 ccm absolutem Alkohol und 2,7 g Natrium 15,55 g (54 Proc. d. Th.) des Reaktionsproduktes, Siedep.$_{15\ mm}$ 220°.

45,045 mg Subst.: 109,2 mg CO_2, 30,8 mg H_2O.

$C_{17}H_{24}O_5$ (308,19) Ber. C 66,16 H 7,84 Gef. C 66,11 H 7,65.

Die Säure wurde durch alkalische Verseifung gewonnen und krystallisierte aus Benzol in weißen Krystallen, Schmelzp. 114—115°.

38,721 mg Subst.: 87,9 mg CO_2, 22,0 mg H_2O.

$C_{13}H_{16}O_5$ (252,13) Ber. C 61,87 H 6,40 Gef. C 61,91 H 6,36.

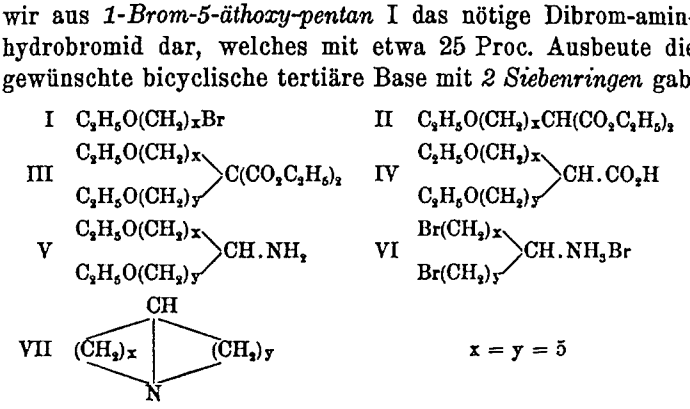
IV. Über 1-Aza-bicyclo-[0,5,5]-dodecan;

von *V. Prelog* und *B. Schönbaum.*

Die Versuche, die 2-fache intramolekulare Alkylierung für die Synthese der bicyclischen Heterocyclen mit mehr als 6-gliedrigen Ringen zu verwenden, haben wir mit der Darstellung des 1-Aza-bicyclo-[0,3,5]-decan begonnen[1]). Die verhältnismäßig gute Ausbeute bei dieser Synthese ermunterte uns zu weiteren Versuchen in dieser Richtung. So konnte das *1-Aza-bicyclo-[0,5,5]-dodecan* (VII) durch 2-fache

[1]) Vgl. Anm. 4, S. 231.

intramolekulare Alkylierung ohne Schwierigkeiten erhalten werden. Nach dem allgemeinen Schema I—VII, das wir schon mehrere Male erfolgreich angewandt haben, stellten wir aus *1-Brom-5-äthoxy-pentan* I das nötige Dibrom-aminhydrobromid dar, welches mit etwa 25 Proc. Ausbeute die gewünschte bicyclische tertiäre Base mit *2 Siebenringen* gab.



Versuche.

5-Äthoxy-pentanol-(1).

Das 5-Äthoxy-pentanol-(1), welches wir früher durch Reduktion von δ-Äthoxy-n-valeriansäure-äthylester dargestellt haben, erhielten wir diesmal nach Palomaa und Jansson[1]) aus technischem Pentamethylenglycol[2]) mit Natrium und Äthyljodid. Aus 103,2 g Pentamethylenglycol erhielten wir nach 2-maliger Wiederholung der Reaktion 36,93 g des Reaktionsproduktes, Siedep.$_{14\ mm}$ 98° (Ausbeute 28,3 Proc. auf die Ausgangsmenge des Glycols berechnet, 41 g Pentamethylenglycol wurden zurückerhalten).

1-Brom-5-äthoxy-pentan (I)

wurde nach der bekannten Vorschrift dargestellt[3]) und auch die weiteren Versuche wurden analog den schon mehrere Male beschriebenen Verfahren durchgeführt, wir beschränken uns darum auf die Angabe von Zahlenmaterial.

1-Äthoxy-hexan-dicarbonsäure-(6,6)-di-äthylester.

Aus 18,6 g 1-Brom-5-äthoxy-pentan, 30,5 g Malonsäure-diäthylester, 2,72 g Natrium und 30 ccm absolutem Alkohol erhielten wir nach

[1]) B. **64**, 1610 (1931).

[2]) Das technische Pentamethylenglycol wurde uns in freigiebiger Weise von den *Deutschen Hydrierwerken* geschenkt.

[3]) Vgl. Anm. 4, S. 231.

20-stündigem Kochen 19,83 g (76 Proc. d. Th.) eines farblosen Öls, Siedep.$_{15\,mm}$ 165—167°.

24,724 mg Subst.: 55,7 mg CO_2, 21,0 mg H_2O.

$C_{14}H_{26}O_5$ (274,2) Ber. C 61,27 H 9,56 Gef. C 61,44 H 9,50.

1,11-Diäthoxy-undecan-dicarbonsäure-(6,6)-diäthylester.

19,21 g 1-Äthoxy-hexan-dicarbonsäure-(6,6)-diäthylester, 1,7 g Natrium, 20 ccm absolutem Alkohol und 13,65 g 1-Brom-5-äthoxy-pentan gaben 19,78 g (73 Proc. d. Th.) eines farblosen Öls, Siedep.$_{0,3\,mm}$ 180°.

35,280 mg Subst.: 84,2 mg CO_2, 32,9 mg H_2O.

$C_{21}H_{40}O_6$ (338,3) Ber. C 64,89 H 10,38 Gef. C 65,09 H 10,43.

1,11-Diäthoxy-undecan-carbonsäure-(6).

18,74 g 1,11-Diäthoxy-undecan-dicarbonsäure-(6,6)-diäthylester wurden mit 37 ccm 50-proc. Kalilauge und 27 ccm Alkohol 6 Stunden unter Rückfluß verseift. Die erhaltene Dicarbonsäure wurde bei 180 bis 200° decarboxyliert und i. V. destilliert. Ausbeute 12,40 g eines dickflüssigen, farblosen Öls, Siedep.$_{0,6\,mm}$ 180—183° (89 Proc. d Th.).

45,414 mg Subst.: 110,4 mg CO_2, 45,1 mg H_2O.

$C_{16}H_{32}O_4$ (288,25) Ber. C 66,61 H 11,19 Gef. C 66,30 H 11,11.

1,11-Diäthoxy-6-amino-undecan.

8 g der 1,11-Diäthoxy-undecan-carbonsäure-(6) gaben mit 45 ccm konz. Schwefelsäure, 95 ccm Chloroform und 2,16 g Natriumazid bei 50° 5,42 g des farblosen, öligen Amins, Siedep.$_{13\,mm}$ 178° (78 Proc. d. Th.).

9,674 mg Subst.: 0,480 ccm N_2 (18°, 744 mm).

$C_{15}H_{33}O_2N$ (259,27) Ber. N 5,40 Gef. N 5,69.

1-Aza-bicyclo-[0,5,5]-dodecan.

6,38 g 1,11-Diäthoxy-6-amino-undecan wurden mit verdünnter Bromwasserstoffsäure neutralisiert und die Lösung zur Trockne verdampft. Das krystallinische Hydrobromid der Base wurde mit 75 ccm 68-proc. Bromwasserstoffsäure 3 Stunden im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Das Reaktionsprodukt nach dem Abdestillieren der überschüssigen Bromwasserstoffsäure konnten wir nicht zur Krystallisation bringen, es wurde darum gleich weiterverarbeitet.

Das rohe Dibrom-amin-hydrobromid wurde in 30 ccm Alkohol gelöst, je 15 ccm dieser Lösung wurden mit 800 ccm

Wasser verdünnt und während 3 Stunden bei 50° in 3 Liter $^n/_{10}$-Natronlauge eingetropft. Die nichttertiären Basen wurden auf übliche Weise mit Benzolsulfochlorid entfernt und die tertiäre Base mit Wasserdampf übergetrieben. Sie verbrauchte 6,3 ccm n-Salzsäure (25,6 Proc. d. Th.). Die über Natrium getrocknete und destillierte bicyclische Base ist ein eigentümlich basisch riechendes Öl, Siedep.$_{16\ mm}$ 107 bis 108°. Ausbeute 0,76 g (18,5 Proc. d. Th.).

6,267 mg Subst.: 0,461 ccm N_2 (19°, 747 mm).

$C_{11}H_{21}N$ (167,17) Ber. N 8,38 Gef. N 8,45.

Das *Pikrat*, gelbe Nadeln aus Alkohol, Schmelzp. 136°.

5,347 mg Subst.: 0,674 ccm N_2 (23°, 752 mm).

$C_{17}H_{24}O_7N_4$ (396,22) Ber. N 14,14 Gef. N 14,38.

Das *Pikrolonat*, gelbe Krystalle aus Alkohol, Schmelzp. 181°.

5,121 mg Subst.: 0,740 ccm N_2 (24°, 750 mm).

$C_{21}H_{29}O_5N_5$ (431,27) Ber. N 16,24 Gef. N 16,39.

Das *Jodmethylat*, weiße Prismen aus absolutem Alkohol, Schmelzpunkt 233°.

9,023 mg Subst.: 0,369 ccm N_2 (23,5°, 752 mm).

$C_{12}H_{24}NJ$ (309,11) Ber. N 4,53 Gef. N 4,66.

V. Über einige 2-substituierte Chinuclidin-Derivate;

von *V. Prelog* und *E. Cerkovnikov*.

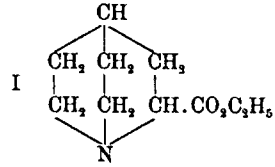
Im Rahmen unserer Untersuchungen über Chinuclidin-Derivate wurden auch Versuche gemacht, die schon früher dargestellte *Chinuclidin-carbonsäure-(2)*[1]) für die Synthese weiterer 2-substituierter Chinuclidine zu verwenden. Zu diesem Zwecke wurde der *Äthylester* dieser Säure (I) mit Natrium und absolutem Alkohol zu *Chinuclidyl-(2)-carbinol* (II) reduziert. Die Hydroxylgruppe in dieser Verbindung zeigte eine bemerkenswerte Reaktionsträgheit. So gelang uns nicht der Austausch gegen Brom mit rauchender Bromwasserstoffsäure im Bombenrohr bei 100°. Erst mit Thionylchlorid erhielten wir das *2-(Chlor-methyl)-chinuclidin* (III). Auch das

[1]) A. 532, 88 (1937).

Chloratom dieser Verbindung reagierte sehr träge. Durch Zink und Salzsäure oder durch katalytische Reduktion gelang uns nicht das Chlor-Derivat zu dehalogenieren. Wir verweisen auf ähnliche Verhältnisse bei manchen Sauerstoff-Heterocyclen, welche das Heteroatom in derselben Lage gegen die reaktive Gruppe besitzen[1]).

Eine weitere Verbindung dieser Reihe, das *Diphenyl-chinuclidyl-(2)-carbinol* (IV), wurde durch Einwirkung von Phenyl-magnesium-bromid auf Chinuclidin-carbonsäure-(2)-äthylester in mäßiger Ausbeute dargestellt.

Die geringe Reaktionsfähigkeit dieser verhältnismäßig schwierig zugänglichen Substanzen führte zur Unterbrechung weiterer Versuche in dieser Richtung.



I

II $-CH_2OH$

III $-CH_2Cl$

IV $-C(OH)(C_6H_5)_2$

Versuche.

Chinuclidin-carbonsäure-(2)-äthylester.

Die Säure wurde nach dem schon beschriebenen Verfahren aus 23,2 g β-(Tetrahydro-pyranyl-4)-propionsäure dargestellt. Die Roh-Hydrobromide nach der Reaktion mit methylalkoholischem Ammoniak wurden mit 250 ccm 5-proc. absoluter alkoholischer Salzsäure esterifiziert, das Lösungsmittel i. V. abdestilliert und die Esterifikation wiederholt. Der Rückstand nach dem Abdestillieren der alkoholischen Salzsäure wurde mit 400 ccm Benzol überschichtet, mit Eis gekühlt und kalte 20-proc. Kalilauge unter Schütteln zugetropft. Die wäßrige Schicht wurde nachträglich zweimal mit 50 ccm Benzol ausgezogen, die vereinigten Benzolauszüge mit Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Ausbeute 9,8 g (35,5 Proc. d. Th.) eines farblosen Öls, Siedep.$_{12\,mm}$ 122—123°.

9,690 mg Subst.: 0,655 ccm N_2 (21°, 751 mm).

$C_{10}H_{17}O_2N$ (183,1) Ber. N 7,64 Gef. N 7,76.

Der Äthylester kann vorteilhaft für die Isolierung der Chinuclidin-carbonsäure-(2) und zur Darstellung des reinen Chlorhydrates der Säure verwendet werden. 2 g des Äthylesters wurden mit 15 ccm 10-proc.

[1]) Paul, Bl. [5] 2, 747 (1930); Druey, Bl. [5] 2, 2262 (1930).

Salzsäure 4 Stunden am Rückfluß verseift, die Lösung zur Trockne verdampft und der Rückstand aus absolutem Alkohol-Aceton umkrystallisiert. Weiße Krystalle, welche bis 335° nicht schmelzen.

27,065 mg Subst.: 49,5 mg CO_2, 17,6 mg H_2O.

$C_8H_{14}O_2NCl$ (191,56) Ber. C 50,11 H 7,37 Gef. C 49,88 H 7,28.

Chinuclidyl-(2)-carbinol.

13,0 g Chinuclidin-carbonsäure-(2)-äthylester wurden in 170 ccm absolutem Alkohol gelöst und auf einmal mit 17 g Natrium in großen Stücken versetzt. Nachdem die heftige Reaktion abgeklungen ist, wurde am Rückflußkühler gekocht bis sich alle Natriumreste lösten. Das Reaktionsprodukt wurde mit 80 ccm einer gesättigten Kaliumcarbonat-Lösung versetzt und erschöpfend mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wurde mit Kaliumcarbonat getrocknet und destilliert. Ausbeute 6,3 g eines farblosen Öls, Siedepunkt$_{14\ mm}$ 118—120°.

6,611 mg Subst.: 0,560 ccm N_2 (22°, 751 mm).

$C_8H_{15}ON$ (141,12) Ber. N 9,92 Gef. N 9,69.

Das *Pikrat* krystallisiert aus Alkohol in gelben Nadeln, Schmelzpunkt 230—231°.

8,741 mg Subst.: 1,150 ccm N_2 (21,5°, 748 mm).

$C_{14}H_{18}O_8N_4$ (370,1) Ber. N 15,13 Gef. N 15,01.

Das *Hydrobromid.* 1,55 g des Carbinols wurden mit 20 ccm 69-proc. Bromwasserstoffsäure im Bombenrohr 4 Stunden auf 100° erhitzt. Der Inhalt des Rohres wurde i. V. abgedampft und der krystallinische Rückstand mit wenig Äthylacetat ausgekocht. Die ungelösten Krystalle (1,90 g) wurden aus absolutem Alkohol umkrystallisiert. Weiße, viereckige Blättchen vom Schmelzp. 308°.

30,158 mg Subst.: 47,5 mg CO_2, 19,0 mg H_2O.

$C_8H_{16}ONBr$ (222,05) Ber. C 43,23 H 7,26 Gef. C 42,96 H 7,05.

Aus dem Hydrobromid konnte das Chinuclidyl-(2)-carbinol-pikrat erhalten werden.

Das *Benzoylderivat-hydrochlorid.* 0,2 g Benzoylchlorid in 0,2 ccm Benzol wurden mit 0,1 g Carbinol in 0,4 ccm Benzol vermischt. Der ausgeschiedene krystallinische Niederschlag wurde aus absolutem Alkohol umkrystallisiert. Weiße, bittere, lokalanästhetisch wirkende Krystalle, Schmelzp. 245,5—246,5°.

8,784 mg Subst.: 0,372 ccm N_2 (24°, 748 mm).

$C_{15}H_{20}O_2NCl$ (281,62) Ber. N 4,97 Gef. N 4,79.

2-(Chlor-methyl)-chinuclidin-hydrochlorid.

1,4 g Chinuclidyl-(2)-carbinol-hydrochlorid wurden in 5 ccm Chloroform gelöst und mit 5 ccm Thionylchlorid $^1/_2$ Stunde unter Rückfluß gekocht. Der Rückstand nach dem Entfernen des Lösungsmittels und des überschüssigen Thionylchlorids i. V. wurde aus absolutem Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 1,15 g, weiße Krystalle vom Schmelzpunkt 234—235°.

43,075 mg Subst.: 77,4 mg CO_2, 29,7 mg H_2O.

$C_8H_{15}NCl_2$ (196,03) Ber. C 48,97 H 7,71 Gef. C 49,01 H 7,67.

Das *Pikrat* krystallisierte aus Wasser in gelben Nadeln, Schmelzpunkt 194—195°.

5,200 mg Subst.: 0,657 ccm N_2 (20°, 754 mm).

$C_{14}H_{17}O_7N_4Cl$ (388,6) Ber. N 14,41 Gef. N 14,60.

Diphenyl-(chinuclidyl-2)-carbinol.

3,0 g Chinuclidin-carbonsäure-(2)-äthylester gelöst in 3 ccm absolutem Äther wurden in eine Phenyl-magnesium-bromid-Lösung eingetropft, welche aus 2,0 g Magnesium, 30,0 ccm absolutem Äther und 12,9 g Brombenzol dargestellt worden ist. Nach $^1/_2$-stündigem Kochen unter Rückfluß wurde das Reaktionsgemisch mit konz. Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt und mit 3 ccm 15-proc. Salzsäure angesäuert. Das *Hydrochlorid* des Carbinols schied sich dabei aus in weißen Krystallen. Es wurde aus absolutem Alkohol–Äther umkrystallisiert. Ausbeute 1,12 g (21 Proc. d. Th.), Schmelzp. 265° (zugeschmolzene Capillare).

7,820 mg Subst.: 0,303 ccm N_2 (26°, 756 mm).

$C_{20}H_{24}ONCl$ (329,64) Ber. N 4,25 Gef. N 4,39.

Das *Pikrat* krystallisierte aus wäßrigem Alkohol in kleinen gelben Nadeln, Schmelzp. 253—254°.

6,297 mg Subst.: 0,576 ccm N_2 (20,5°, 751 mm).

$C_{26}H_{26}O_8N_4$ (522,25) Ber. N 10,72 Gef. N 10,51.

Synthese des μ-Amino-chromindans.

XVII. Mitteilung zur Brasilin und Hämatoxylinfrage[1]**;**

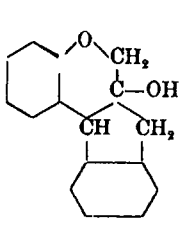
von *Paul Pfeiffer* und *Hans Epler*.

Mit 3 Figuren im Text.

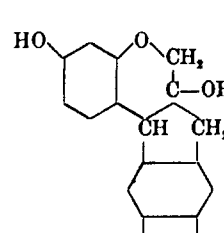
[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn.]

(Eingelaufen am 14. August 1940.)

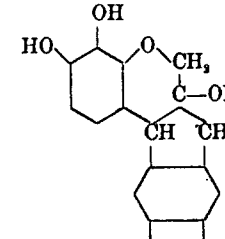
Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese des μ-Oxy-chromindans[2]) (I), also des Grundkörpers des *Brasilins*[3]) (II) und *Hämatoxylins* (III)



I

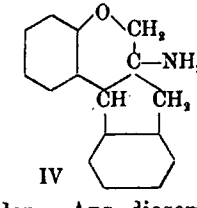


II



III

Kurz vor Erreichung dieses Endzieles mußte die Arbeit aus äußeren Gründen unterbrochen werden. Immerhin konnte das dem μ-Oxy-chromindan entsprechende μ-Amin (IV)



IV

bereits isoliert werden. Aus diesem Amin wird sich der gesuchte Oxykörper leicht durch Behandeln mit salpetriger Säure darstellen lassen.

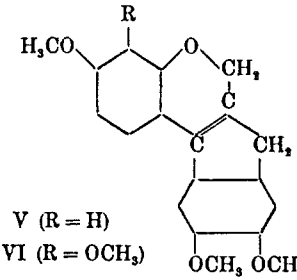
[1]) XVI. Mitteilung vgl. J. pr. [2] 150, 1999 (1938).

[2]) Über die Bezeichnung des Grundkörpers als *Chromindan* vgl. P. Pfeiffer u. E. Döring, B. 71, 279 (1938).

[3]) Zur Konstitution des Brasilins vgl. P. Pfeiffer, Chem. Ztschr. 3, 380, 420 (1904).

Über die bisherigen Versuche in das Chromindangebiet synthetisch vorzudringen sei kurz folgendes mitgeteilt.

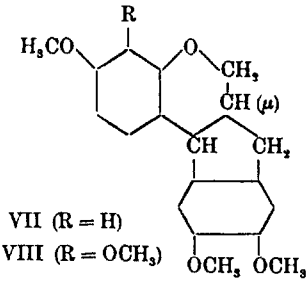
P. Pfeiffer und seinen Miterbeitern gelang es schon vor längerer Zeit die beiden *methoxylierten Chromindene* V[1]) und VI[2]) synthetisch aufzubauen:



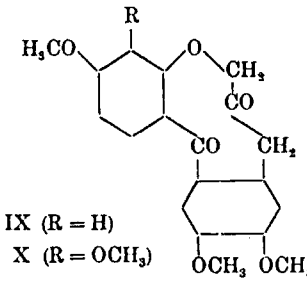
V (R = H)
VI (R = OCH_3)

Ihr naher konstitutioneller Zusammenhang mit dem *Brasilin* bzw. *Hämatoxylin* geht ohne weiteres aus den angegebenen Formeln hervor. Die Verbindung V erwies sich als identisch mit dem Trimethyl-anhydro-brasilin, einem Umwandlungsprodukt des Brasilins; die Verbindung VI war identisch mit dem Tetramethyl-anhydro-hämatoxylin, einem Umwandlungsprodukt des Hämatoxylins.

Durch katalytische Reduktion ließen sich die synthetischen Produkte V und VI glatt in die gesättigten Verbindungen VII und VIII überführen[3]):



VII (R = H)
VIII (R = OCH_3)



IX (R = H)
X (R = OCH_3)

Denken wir uns diese beiden Verbindungen entmethyliert und in der μ-Stellung hydroxyliert, so haben wir *Brasilin* bzw. *Hämatoxylin* vor uns. Es hat nicht an Versuchen gefehlt, diese engen Beziehungen direkt oder indirekt experimentell zu erhärten. Es gelang aber nicht

---

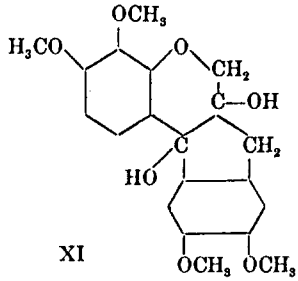
[1]) P. Pfeiffer u. H. Oberlin, B. 60, 2142 (1927); vgl. auch W. H. Perkin jun., J. N. Ray u. R. Robinson, Soc. 1927, 2094.

[2]) P. Pfeiffer, E. Haack u. J. Willems, B. 61, 294 (1928).

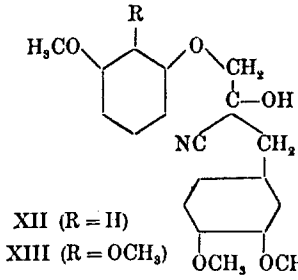
[3]) P. Pfeiffer, O. Angern, E. Haack u. J. Willems, a. a. O.

in die μ-Stellung eine Hydroxylgruppe einzuführen. Bei der Oxydation entstanden die beiden Diketone IX und X, die identisch mit Oxydationsprodukten des Trimethylbrasilins bzw. Tetramethyl-hämatoxylins, den Diketonen *Trimethyl-brasilon* und *Tetramethyl-hämatoxylon* sind [1]).

Von den beiden Diketonen wurde nun vor allem das *Tetramethyl-hämatoxylon* systematischen Reduktionsversuchen unterworfen. Es gelang mehrere Verbindungen von der empirischen Zusammensetzung des Tetramethyl-hämatoxylins zu isolieren (α- und β-Iso-tetramethyl-hämatoxylin und α- und β-Allo-tetramethyl-hämatoxylin), das methylierte Naturprodukt befand sich aber nicht unter ihnen [2]). Als nun Tetramethyl-hämatoxylon nach einer Vorschrift reduziert wurde, die von Perkin, Ray und Robinson in der Brasilinreihe angewandt worden war — Behandeln des Ketons mit Zinkstaub und Eisessig — bildete sich durch intramolekulare Pinakonreduktion der Dioxykörper XI [2]):



XI



XII (R = H)
XIII (R = OCH_3)

der ein hydroxyliertes Tetramethyl-hämatoxylin darstellt. Leider scheiterten alle Versuche, das überschüssige Hydroxyl aus der Verbindung zu entfernen, stets flogen beide OH-Gruppen aus dem Molekül heraus [2]).

Es blieb also nichts anderes übrig, als prinzipiell neue synthetische Wege zu beschreiten. Vor allem war es notwendig, die Ringschlüsse mit Verbindungen durchzuführen, die von vornherein in der späteren μ-Stellung eine Hydroxylgruppe, bzw. eine Gruppe, die leicht durch Hydroxyl ausgetauscht werden kann, besaßen.

Es wurden daher die beiden α-*Oxynitrile* XII und XIII synthetisiert [3]). Mit diesen Nitrilen sollte zunächst eine Ketonsynthese nach Hoesch durchgeführt werden; dann sollten die cyclischen Ketone reduziert und die gebildeten sekundären Alkohole durch Wasserabspaltung in die gewünschten Tetracyclen verwandelt werden. Die Ketonsynthese nach Hoesch ließ sich aber nicht verwirklichen.

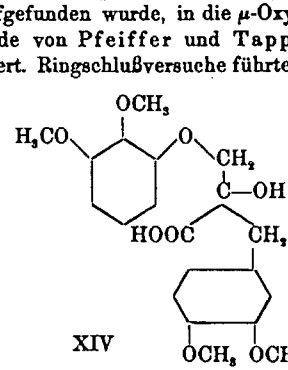
---

[1]) Vgl. Anm. 3, S. 264.

[2]) P. Pfeiffer, E. Döring, H. Kobs u. H. Werner, J. pr. [2] 150, 199 (1938).

[3]) P. Pfeiffer, K. Quehl u. Fr. Tappermann, B. 63, 1301 (1930).

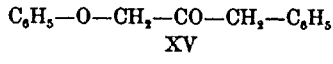
Auch gelang es nicht, die den α-Oxynitrilen entsprechenden *α-Oxysäuren*, für die eine bequeme Darstellungsweise, die nicht über die Nitrile führt, aufgefunden wurde, in die μ-Oxychromindane zu verwandeln[1]). So wurde von Pfeiffer und Tappermann die α-Oxysäure XIV synthetisiert. Ringschlußversuche führten aber nicht zum Ziel.



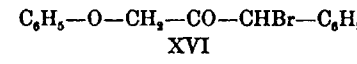
XIV

Unsere neuen Versuche, die erfolgreicher waren, gehen statt über die α-Oxysäuren über die entsprechenden *α-Aminosäuren*. Hierbei haben wir uns zunächst darauf beschränkt, das *μ-Aminochromindan* (IV) der Synthese zuzuführen. Versuche mit methoxylierten Verbindungen werden sich anschließen (vgl. auch weiter unten).

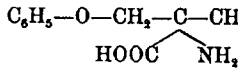
Die erste Aufgabe mußte es sein, eine möglichst bequeme Methode zur Darstellung des *Phenoxy-phenylacetons* (XV) aufzufinden, das bereits von Pfeiffer und Willems[2]) beschrieben worden ist. Wir fanden, daß diese Verbindung in guter Ausbeute durch Einwirkung von Phenoxyacetylchlorid auf Benzylmagnesiumchlorid entsteht. Beim Behandeln mit Brom in Tetrachlorkohlenstofflösung bei Gegenwart von Kreide geht das Keton in die bromierte Verbindung XVI über, die sich aber zu Ringschlußversuchen nicht eignet.



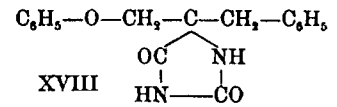
XV



XVI



XVII



XVIII

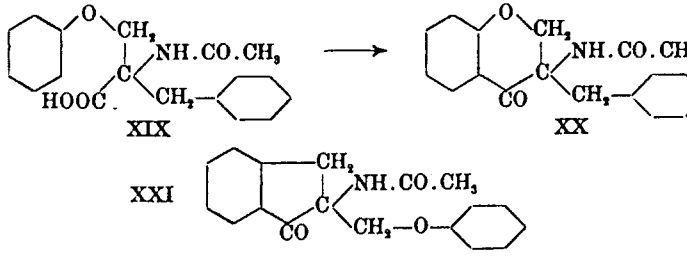
[1]) Fr. Tappermann, Diss. Bonn 1931.

[2]) P. Pfeiffer u. J. Willems, B. 62, 1242 (1929).

Um nun das Phenoxy-phenylaceton in die *α-Aminosäure* XVII überzuführen, stellt man zunächst mit Cyankalium und Ammoncarbonat unter CO_2-Druck das *Hydantoin* XVIII dar[1]), welches mit 40-proc. siedender Kalilauge in 20-stündigem Versuch verseift wird. Bei der Aufarbeitung des Reaktionsproduktes erwies es sich als zweckmäßig über das komplexe Kupfersalz zu gehen, welches in violetten Nädelchen krystallisiert, die in Wasser ganz unlöslich sind. Beim Behandeln des Kupfersalzes in Eisessigaufschlämmung mit Schwefelwasserstoff entsteht dann in guter Ausbeute die reine α-Aminosäure XVII, die mit 1 Mol. Essigsäure krystallisiert.

Erwärmt man die Aminosäure mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat, so geht sie in ihr Acetylderivat (XX) über, welches sich sehr gut zu Ringschlußversuchen eignet.

Der Ringschluß im Sinne der Gleichung:



ließ sich in solcher Ausbeute durchführen, daß mit dem neuen Produkt weiter gearbeitet werden konnte.

Die Wasserabspaltung könnte natürlich auch zwischen der Carboxylgruppe und dem Benzolkern des Benzylrestes vor sich gehen, unter Bildung des Indanonderivates XXI. Warum wir die Formulierung des Wasserabspaltungsproduktes als Chromanonderivat vorziehen, werden wir weiter unten sehen. Für das Endresultat, die Bildung des gesuchten Tetracyclus, ist es gleichgültig, ob primär ein Chromanon- oder Indanonderivat entsteht.

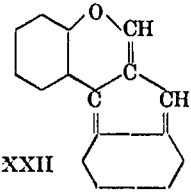
Um die Wasserabspaltung zu erreichen, muß man die Acetylaminosäure mit *zähflüssiger Phosphorsäure* erwärmen.

[1]) Vgl. hierzu P. Pfeiffer u. A. Diebold, J. pr. [2] 148, 26 (1937).

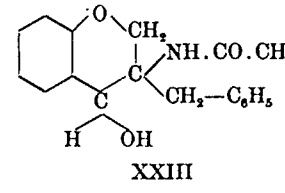
Alle Versuche, durch Erhitzen mit Phosphorpentoxyd zum Ziel zu kommen, waren vergeblich. Es scheint also so, als ob der Ringschluß nur bei Gegenwart von Wasserstoffionen vor sich geht.

Das Hauptprodukt der Reaktion ist das farblose, cyclische Keton XXI (Schmelzp. 146°). Es löst sich in konz. Schwefelsäure mit rein gelber Farbe. Außerdem entstehen farblose Krystalle vom Schmelzp. 183°, die mit konz. Schwefelsäure eine rote Halochromie geben, und in geringer Menge schöne *gelbgefärbte* Krystalle vom Schmelzp. 198°, die sich in konz. Schwefelsäure gelb lösen. Die Trennung der drei Reaktionsprodukte gelang durch chromatographische Analyse.

Über die Natur der Substanz vom Schmelzp. 183° kann nichts mit Sicherheit ausgesagt werden; in den *gelben* Krystallen vom Schmelzp. 198°, denen die Formel $C_{16}H_{10}O$ zukommt, liegt wohl das Fulvenderivat XXII vor, dessen Entstehung aus dem Ringketon XXI ohne weiteres verständlich ist.



XXII



XXIII

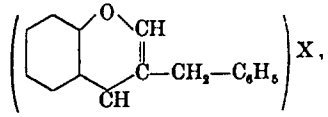
Um den weiteren Ringschluß des cyclischen Ketons zum Tetracyclus durchführen zu können, mußte das Keton zunächst zum sekundären Alkohol (XXIV) reduziert werden. Sie gelang nicht mit Jodwasserstoff–Eisessig. Als sich dann zeigte, daß sich mit Hilfe des Antweilerschen Polarographen[1]) in einer wäßrig-alkoholischen Phosphatpufferlösung eine reproduzierbare Reduktionswelle aufnehmen ließ, wurde die Reduktion unter polarographischer Kontrolle in einem wäßrig-alkoholischen Phosphatpuffer mit Natriumamalgam durchgeführt. Hierbei entstanden die Verbindungen A und B.

Die *Substanz A* ist in Äther sehr schwer löslich; sie läßt sich leicht aus Methyl- und Äthylalkohol umkrystalli-

[1]) Vgl. hierzu die Angaben im experimentellen Teil.

sieren; auch gelingt die Reinigung durch Vakuumdestillation. Sie bildet eng verfilzte, sehr feine, leichte, farblose Nädelchen vom Schmelzp. 219° und löst sich in konz. Schwefelsäure zunächst mit hellgelber Farbe, die schon bei gewöhnlicher Temperatur allmählich verschwindet. Die farblos gewordene Lösung zeigt unter der Quarzlampe eine schöne, intensiv hellblaue Fluorescenz.

In dieser Substanz liegt der gesuchte sekundäre Alkohol XXIII vor. Die in konz. Schwefelsäure allmählich auftretende blaue Fluorescenz steht in bester Übereinstimmung mit der aufgestellten Formel eines Chromanolderivats. Wahrscheinlich bildet sich unter Abspaltung von Acetamid das Pyryliumsalz



das, wie fast alle Pyryliumsalze, fluorescierende Lösungen geben muß.

Die *Substanz B* ist im Gegensatz zu der Verbindung A in Äther leicht löslich und krystallisiert aus Äther in durchsichtigen, farblosen, stäbchenartigen Krystallen, die ätherhaltig sind und der Formel $C_{18}H_{19}O_3N, (C_2H_5)_2O$ entsprechen. Das bei vorsichtigem Erhitzen erhaltene ätherfreie Produkt schmilzt bei 146,5°.

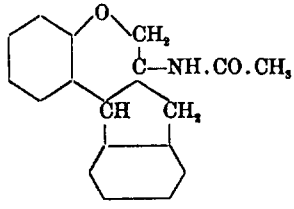
Auch in diesem Reduktionsprodukt liegt nach der Analyse ein Alkohol der Formel XXIII vor. Es entstehen also aus dem durchaus einheitlichen Keton XX bei der Reduktion zwei isomere Alkohole, von denen der eine eine *cis*-, der andere eine *trans*-Verbindung sein muß.

Aus diesen beiden Alkoholen bildet sich bei der Wasserabspaltung ein und derselbe Tetracyclus XXIV.

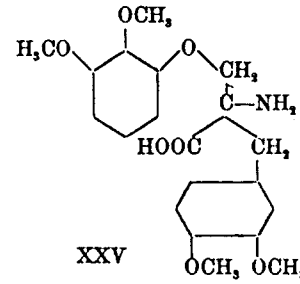
Da ebenso wie der sekundäre Alkohol auch der Tetracyclus 2 asymmetrische C-Atome besitzt, so muß bei einem der beiden Ringschlüsse eine Waldensche Umkehrung eingetreten sein.

Die Wasserabspaltung gelingt auch diesmal wieder mit zähflüssiger Phosphorsäure. Die Verseifung des Acetyl-

aminokörpers verläuft recht schwierig. Sie gelang nach manchen Fehlversuchen schließlich mit alkoholisch-wäßriger Salzsäure im Einschmelzrohr bei etwa 120°. Das salzsaure Salz des Amins (IV) bildet farblose, prismatische Krystalle, die wasserhaltig sind.



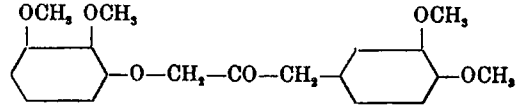
XXIV



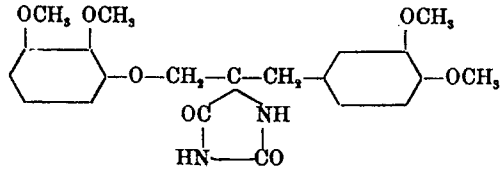
XXV

Die ganze Versuchsreihe muß nun mit *methoxylierten* Verbindungen wiederholt werden, um so zu tetracyclischen Aminen zu kommen, die in ihrer Konstitution dem methylierten Brasilin bzw. Hämatoxylin entsprechen.

Versuche, die der eine von uns gemeinschaftlich mit Fr. Tappermann durchgeführt hat, sind bereits bis zur Aminosäure XXV vorgedrungen, von der aus der weitere Weg bis zum *Tetramethyl-hämatoxylin* vorgezeichnet ist. Wir gingen von dem in einer Arbeit von Pfeiffer, Quehl und Tappermann[1]) beschriebenen Tetramethoxy-phenoxy-phenyl-aceton (XXVI)

XXVI 

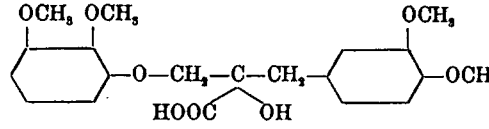
aus und gewannen aus ihm über das Hydantoin XXVII

XXVII 

durch Verseifung die gesuchte Aminosäure XXV.

[1]) P. Pfeiffer, K. Quehl u. Fr. Tappermann, B. 63, 1306 (1930).

Mit Hilfe von salpetriger Säure ließ sich diese Aminosäure in die entsprechende α-Oxysäure XXVIII

XXVIII 

überführen. Sie bildet schwach gelb gefärbte Krystalle.

Das schon früher beschriebene Nitril der Reihe[1]) gibt bei der Verseifung in Eisessiglösung mit rauchender Salzsäure die gleiche α-Oxysäure.

Beschreibung der Versuche.

1. Phenoxyessigsäure und Derivate.

Die Phenoxyessigsäure wurde nach der Vorschrift von Giacosa[2]) dargestellt. Aus einem Ansatz von 600 g Chloressigsäure und 600 g Phenol wurden 600 g reines, aus Benzol umkrystallisiertes Produkt erhalten. Farblose Nadeln vom Schmelzp. 96°.

Zur Gewinnung des *Chlorids* der Phenoxyessigsäure wird die Säure in Benzollösung mit der berechneten Menge Phosphorpentachlorid umgesetzt und das Rohprodukt durch Vakuumdestillation gereinigt. Farblose, stechend riechende Flüssigkeit vom Siedep. 225—226°. Ausbeute sehr gut.

Das *Amid* der Phenoxyessigsäure entsteht in guter Ausbeute durch Umsatz von reiner geschmolzener Säure mit gasförmigem Ammoniak unter stetem Rühren. Der Fortgang und das Ende der Reaktion werden an der Menge des überdestillierenden Wassers erkannt, das aus absteigendem Kühler kondensiert wird. Mitunter wird die Schmelze durch auskrystallisiertes Ammoniumsalz teilweise fest, doch wird dadurch das Reaktionsergebnis nicht beeinflußt. Der Schmelzpunkt des rohen Amids liegt bei 101°; es ist zur Weiterverarbeitung genügend rein[3]).

Die Überführung des Amids in das Nitril der Reihe erfolgt mit Phosphorpentoxyd. 300 g rohes, noch flüssiges Amid werden in eine Porzellanschale gegossen; dann trägt man bei 110° unter Rühren in kleinen Portionen 500 g Phosphorpentoxyd ein, gießt das entstandene hellgelbe Nitril von dem immer zäher und fester werdenden Reaktionsbrei ab und unterwirft es der Vakuumdestillation. Ausbeute an Rohprodukt 35—50 Proc. d. Th. Das reine Nitril bildet eine farblose Flüssigkeit, welche unter 1,9 mm Quecksilberdruck bei 102—103° siedet.

---

[1]) Vgl. Anm. 3, S. 265.

[2]) P. Giacosa, J. pr. [3] 19, 396 (1879).

[3]) Das reine Amid schmilzt bei 101,5°.

2. 1-Phenoxy-3-phenyl-aceton (XV).

a) Versuch der Darstellung aus Phenoxyacetylchlorid.

Es wurde versucht, das Phenoxy-phenyl-aceton durch Umsatz von Phenoxyacetylchlorid mit Benzyl-magnesiumchlorid zu erhalten. Zu diesem Zwecke ließen wir die ätherische Lösung des Säurechlorids zur ätherischen Lösung der Grignardverbindung fließen, wobei dauernd turbiniert wurde. Es erfolgte eine heftige Reaktion, in deren Verlauf ein festes Produkt ausfiel. Beim Aufarbeiten der Reaktionsmasse erhielten wir eine ölige Substanz, die sich weder umkrystallisieren noch unzersetzt destillieren ließ.

b) Darstellung aus Phenoxy-acetonitril mit Benzyl-magnesiumchlorid.

Man versetzt eine ätherische Lösung von 13,3 g Phenoxy-acetonitril mit einer ätherischen Lösung eines großen Überschusses von Benzylmagnesiumchlorid, erhalten aus 43 g Benzylchlorid und 7,3 g Magnesium, und läßt das Reaktionsgemisch 2 Stunden lang in der Wärme stehen. Dann gibt man Eis und eine konz. Salmiaklösung hinzu und äthert aus. Die ätherische Lösung wird nacheinander mit 2n-Schwefelsäure, mit wäßrigem Bicarbonat und mit Wasser ausgeschüttelt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers wird der Rückstand i. V. destilliert. Bei gut durchgeführter Reaktion fällt bei der Destillation nur ein Vorlauf von Benzylalkohol an; anderenfalls tritt auch Diphenyläthan auf.

Die Hauptfraktion siedet bei 1,5 mm bei 167° und besteht aus reinem Phenoxy-phenyl-aceton; als Rückstand hinterbleibt im Kolben ein zähes Harz; die Ausbeute beträgt 15 g.

Das so erhaltene Phenoxy-phenyl-aceton erstarrt bald zu seidenweichen, langen, farblosen Nadeln vom Schmelzp. 43°; es ist identisch mit dem von Pfeiffer u. Willems[1]) auf umständlicherem Wege synthetisierten Keton gleicher Zusammensetzung.

3. 3-Brom-1-phenoxy-3-phenyl-aceton (XVI).

Die Versuche Phenoxy-phenyl-aceton in Eisessig oder in Tetrachlorkohlenstoff ohne weiteren Zusatz zu bromieren, verliefen negativ. Dagegen bewährte sich ein Bromierungsverfahren unter Zusatz von Kreide, durch die der entstehende Bromwasserstoff gebunden wird.

Eine Lösung von 3 g Phenoxy-phenyl-aceton in Tetrachlorkohlenstoff wird nach Zusatz von Kreide bei 20° nach und nach unter Turbinieren mit der berechneten Menge Brom versetzt. Nach 4 Stunden filtriert man die Kreide ab, dunstet das Filtrat i. V. ein und entfernt die letzten Spuren Lösungsmittel im Vakuumexsiccator über Paraffin.

[1]) P. Pfeiffer u. J. Willems, Ber. 62, 1242 (1929).

Es hinterbleibt eine ölige Substanz, die man in Petroläther löst. Läßt man nun die Petrolätherlösung im Eisschrank stehen und impft — wenn erforderlich — an, so scheiden sich farblose Krystalle ab, die sich bei gewöhnlicher Temperatur schnell unter Rotfärbung zersetzen, aber nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol haltbar sind. Der Schmelzpunkt der Krystalle liegt bei 83—90° (Rotfärbung).

4,815 mg Subst.: 10,430 mg CO_2 und 1,760 mg H_2O. — 13,760 mg Subst.: 8,550 mg AgBr.

$C_{15}H_{13}O_2Br$	Ber.	C 59,02	H 4,26	Br 26,23
	Gef.	„ 59,07	„ 4,09	„ 26,45.

Die Überführung des Bromproduktes durch Benzamid bei Gegenwart von Natriumacetat in ein Oxazolderivat gelang nicht. Das Reaktionsgemisch färbte sich schwarz.

Als das Bromprodukt zur Umwandlung in ein *Phenylisochromanon* in ätherischer Lösung mit wasserfreiem Aluminiumchlorid versetzt wurde, trat bald eine tief-violett-rote Farbe auf, wobei die Lösung undurchsichtig wurde. Sobald die Reaktion soweit fortgeschritten war, wurde sie abgebrochen und das Gemisch mit wäßriger Salzsäure aufgearbeitet. Es gelang so eine ätherlösliche, farblose, krystalline Verbindung zu isolieren (aus 0,5 Bromketon 0,008 g), welche bei 92° schmolz und im Gemisch mit dem Ausgangsmaterial keine Schmelzpunktsdepression gab.

4,893 mg Subst.: 10,790 mg CO_2 und 1,960 mg H_2O.

$C_{15}H_{13}O_2Br$ Ber. C 59,02 H 4,26 Gef. C 60,14 H 4,48.

Es lag also im wesentlichen unverändertes Bromketon vor.

4. 5-Phenoxymethyl-5-phenylmethyl-hydantoin (XVIII)[1].

Man löst 20 g Phenoxy-phenyl-aceton in 80 ccm Äthylalkohol, 14 g Cyankalium und 52 g Ammoniumcarbonat in 80 ccm Wasser, bringt die Lösungen im Autoklaveneinsatz zusammen, setzt unmittelbar darauf das Gemisch einem Kohlendioxyddruck von 40 Atmosphären aus, verschließt den Autoklaven und erhitzt 12 Stunden lang auf 80°. Dann setzt man das Reaktionsgemisch vorsichtig mit verdünnter Salzsäure um, neutralisiert, filtriert das unlösliche Hydantoin ab und krystallisiert es aus Alkohol um.

Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt 25 g, an reiner Verbindung 22 g. Der Schmelzpunkt der derben, farblosen Krystalle liegt bei 197°. Sie sind leicht löslich in Alkohol, Aceton, Dioxan, wäßrigem Alkali und konz. Schwefelsäure. Äther, Ligroin, Benzol, Wasser und verdünnte Säuren lösen nur schwer bzw. überhaupt nicht.

[1]) Vgl. auch P. Pfeiffer u. A. Diebold, a. a. O.

4,545 mg Subst.: 11,495 mg CO_2 und 2,210 mg H_2O. — 3,150 mg Subst.: 0,258 ccm N (19,5° 757 mm).

$C_{17}H_{16}O_3N_2$	Ber.	C 68,92	H 5,44	N 9,46
	Gef.	„ 68,98	„ 5,44	„ 9,52.

5. Kupfersalz der α-Amino-β-phenoxy-β'-phenyl-isobuttersäure.

Die Verseifung des Hydantoins zur Aminosäure, die über ihr komplexes Kupfersalz gereinigt wird, muß in kleinen Portionen durchgeführt werden. Je 5 g reines Hydantoin werden im Silberkolben mit je 100 g 40-proc. Kalilauge bei 175° verseift. Die Reaktionsdauer beträgt 20 Stunden. Je vier Ansätze dieser Art werden nach erfolgter Hydrolyse gemeinschaftlich aufgearbeitet. Man neutralisiert das Reaktionsgemisch mit Eisessig, saugt das ausgeschiedene weiße Pulver ab, wäscht es mit Wasser, trocknet es, löst es in siedendem Eisessig und gibt die berechnete Menge einer heißen, wäßrigen Kupferacetatlösung hinzu. Das Kupfersalz der Aminosäure scheidet sich dann in Form violetter, in Wasser unlöslicher Nädelchen ab. Man filtriert den Niederschlag ab und wäscht ihn mit verdünnter Essigsäure, mit Alkohol und mit Äther aus. Durch Aufarbeiten der Restlösungen läßt sich etwas unverändertes Hydantoin erhalten. Die Ausbeute an Kupfersalz beträgt aus 20 g Hydantoin 15 g. Längere Sonnenbestrahlung zerstört das Salz. Analysiert wurde das lufttrockne Salz; bei 100° keine Gewichtsabnahme.

18,774 mg Subst.: 2,533 mg CuO.

$C_{34}H_{32}O_6N_2Cu$ Ber. Cu 10,53 Gef. Cu 10,78.

6. α-Amino-β-phenoxy-β'-phenyl-isobuttersäure (XVII).

Man schlämmt das Kupfersalz in Eisessig auf und fällt in der Siedehitze mit Schwefelwasserstoff, dann saugt man den Kupfersulfid-Niederschlag ab und wäscht ihn mit heißem Eisessig nach. Aus den vereinigten Eisessiglösungen krystallisiert beim Erkalten die Aminosäure in dicht verfilzten, farblosen Nadeln aus. Die Mutterlauge gibt beim Einengen geringe weitere Mengen an Aminosäure. Ausbeute fast quantitativ.

Die so erhaltene Aminosäure ist essigsäurehaltig; sie läßt sich gut aus Eisessig umkrystallisieren. Bei 100° wird sie essigsäurefrei, ebenso beim Umlösen aus Wasser oder Alkohol. Sie schmilzt unter Zersetzung gegen 210° und löst sich glatt in wäßrigen Säuren und in wäßrigen Alkalien. Mit konz. Schwefelsäure entsteht in der Wärme

eine blasse, gelbrote Färbung. Die durch Trocknen bei 100° von Essigsäure befreite Aminosäure ist fast unlöslich in Wasser, Aceton, Dioxan, Alkohol und Äther. Dagegen löst sie sich in siedendem Anisol; beim Erkalten tritt Gelbindung ein. Aus wäßriger Salzsäure erhält man ein Hydrochlorid, das in schönen, farblosen Nadeln vom Zersetzungsp. 240° krystallisiert.

Analyse der Essigsäure-Verbindung.

4,855 mg Subst.: 11,790 mg CO_2, 2,850 mg H_2O. — 47,1 mg Subst.: verloren bei 100° i. V. 8,4 mg Essigsäure.

$C_{16}C_{17}O_3N, CH_3.COOH$	Ber.	C 65,26	H 6,40	$CH_3.COOH$	18,13
	Gef.	„ 66,23	„ 6,56	„	17,83.

Zur *Acetylierung* löst man 10 g Aminosäure in Essigsäureanhydrid, gibt wasserfreies Natriumacetat hinzu, kocht 2 Stunden lang am Rückflußkühler und dampft auf dem Wasserbad zur Trockne ein. Dann nimmt man den Rückstand mit Wasser auf, schüttelt so lange, bis die zunächst ölig abgeschiedene Acetylaminosäure fest geworden ist, saugt ab, wäscht mit Wasser und krystallisiert aus Eisessig um. Beim Umkrystallisieren aus Alkohol tritt weitgehende Veresterung ein. Ausbeute 11 g. Farblose, körnige, krystalline Masse, die aus mikroskopisch kleinen Nädelchen besteht und bei 201,5° schmilzt.

Löslich in wäßrigem Ammoniak und in wäßrigen Alkalien. Unlöslich in wäßrigen Säuren. Alkohol, Äther, Eisessig, Benzol lösen gut. Die Lösung in konz. Schwefelsäure ist farblos, färbt sich aber in der Wärme blaß gelbrot.

5,083 mg Subst.: 12,875 mg CO_2, 2,820 mg H_2O. — 3,040 mg Subst.: 0,118 ccm N (21°, 759 mm).

$C_{18}H_{19}O_4N$	Ber.	C 68,99	H 5,46	N	4,48
	Gef.	„ 69,08	„ 5,40	„	4,50.

7. 3-Acetylamino-3-benzyl-chromanon (XX).

Vorversuche.

a) Ringschluß mit Aluminiumchlorid.

7 g Acetylaminosäure wurden 1 Minute lang mit einer Aluminiumchlorid-Kochsalz-Mischung bei 160° verbacken. Der Schmelzkuchen wurde fein pulvrisiert, mit Wasser aufgenommen und ausgeäthert. Aus der ätherischen Lösung wurde eine blaßgelbe, krystalline Substanz vom Schmelzp. 144° isoliert. In ihr lag das gesuchte cyclische Keton vor. Die Ausbeute betrug aber nur 10 mg.

b) Ringschluß mit zähflüssiger Phosphorsäure.

Die zähflüssige Phosphorsäure wurde dadurch erhalten, daß Phosphorpentoxyd in kleinen Portionen unter Verreiben in einem Mörser in kalte, analysenreine, sirupöse Phosphorsäure eingetragen wurde. Starke Wärmeentwicklung. Gewichtsverhältnis von Phosphorpentoxyd zu sirupöser Phosphorsäure 1:1.

3 g Acetylaminosäure wurden 2 Stunden lang mit zähflüssiger Phosphorsäure auf 100° erwärmt. Es trat erst eine gelbe, später eine tiefrote Färbung auf. Dann wurde die Reaktionsmasse mit etwas Alkohol und Wasser verrieben, mit viel Wasser verdünnt und mehrfach ausgeäthert. Beim Verdunsten des Äthers hinterblieb ein gelbes Öl, das keinerlei Neigung zur Krystallisation zeigte. Es wurde daher einer chromatographischen Analyse an aktiver Tonerde unterworfen. Als Lösungsmittel diente Benzol; die Lösung wurde möglichst konzentriert gewählt. Ausgezogen wurde mit Äthylalkohol. Die einzelnen Adsorptionsschichten ließen sich gut durch ihre Fluorescenzerscheinungen im U.-V.-Licht unterscheiden; auch leisteten Halochromie-Proben mit konz. Schwefelsäure gute Dienste. Es ließen sich so drei verschiedene Kondensationsprodukte in gut krystallisierter Form isolieren.

Die *Substanz I* betrug 50 mg. Sie krystallisierte aus Alkohol in farblosen Krystallen vom Schmelzp. 146° und gab in konz. Schwefelsäure eine gelbe Halochromie. Hier lag das gesuchte Keton vor (vgl. weiter unten).

Die *Substanz II* betrug 20 mg. Sie bildete aus Alkohol farblose Krystalle vom Schmelzp. 183°, die mit konz. Schwefelsäure eine rote Halochromie gaben.

4,698 mg Subst.: 13,325 mg CO_2, 2,330 mg H_2O.

Gef. C 77,35 H 5,54.

Über die Natur dieser Verbindung kann nichts ausgesagt werden.

Die *Substanz III* (Ausbeute 7 mg) schied sich aus Alkohol in *gelben* Krystallen ab, die sich in konz. Schwefelsäure gelb lösten. Ihr Schmelzp. liegt bei 198°.

4,187 mg Subst.: 13,500 mg CO_2, 1,850 mg H_2O.

$C_{16}H_{10}O$ Ber. C 88,07 H 4,63 Gef. C 87,93 H 4,89.

Hier haben wir es mit einem Fulvenderivat der Formel XXII zu tun.

Hauptversuch.

Man rührt 10 g möglichst fein pulvrisierte Acetylaminosäure in 75 g zähflüssige Phosphorsäure ein und erwärmt so lange auf 80—90°, bis gerade eine klare gelbe Lösung entstanden ist; eine längere Versuchsdauer vermehrt die Zahl der Nebenprodukte und vermindert so die Ausbeute.

Dann läßt man abkühlen, nimmt mit 150 ccm Alkohol auf, verdünnt mit Wasser und gibt einen Überschuß an konz. wäßriger Sodalösung hinzu. Es scheidet sich so das Keton als dickes Öl aus, welches im Verlauf einer halben Stunde bei guter Kühlung fest wird.

Man saugt das rohe Keton ab und krystallisiert es aus Alkohol um. Aus der wäßrigen Lösung kann man durch Ansäuren nicht umgesetzte Acetylaminosäure zurückgewinnen.

Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 8,3 g, an reinem Keton 8,0 g. Farblose, dicke Prismen vom Schmelzp. 148°, die sich in Methyl- und Äthylalkohol, Dioxan, Äther, Benzol, Aceton und Eisessig gut lösen, aber in wäßrigen Alkalien und verdünnten wäßrigen Säuren unlöslich sind. Auch lösen sie sich kaum in Petroläther. Konz. Schwefelsäure gibt in der Kälte eine rein gelbe Lösung, deren Farbe beim vorsichtigen Erwärmen verschwindet; bei weiterer Temperaturerhöhung tritt eine tiefrote Farbe auf, dann erfolgt Zersetzung. Es gelang nicht, das Keton in ein Oxim überzuführen.

4,998 mg Subst.: 13,380 mg CO_2, 2,630 mg H_2O. — 2,983 mg Subst.: 0,121 ccm N (22,5°, 751 mm).

$C_{18}H_{17}O_3N$	Ber.	C 73,19	H 5,80	N 4,74
	Gef.	„ 73,01	„ 5,88	„ 4,63.

10,0 mg Subst. in 114,6 mg Campher gaben $\Delta = 14{,}5°$.

Ber. M = 283 Gef. M = 292.

8. 3-Acetylamino-3-benzyl-chromanole (XXIII).

a) Polarographische Kontrolle der Reduktion des Ketons[1]).

Zur Aufnahme von Stromstärke-Spannungskurven (Polarogrammen) befindet sich die zu untersuchende Lösung mit den reduzierbaren Substanzen zwischen einer Quecksilbertropfkathode und einer nicht polarisierenden Quecksilberbodenanode mit großer Oberfläche.

Wird an beide Elektroden eine Spannung gelegt, die langsam von null bis etwa 2 Volt ansteigt, so ist die Stromstärke praktisch gleich null, solange an der Tropfkathode keine Ionen oder Moleküle reduziert

[1]) Diese Versuche wurden mit einem Antweilerschen Polarographen ausgeführt. Wir sprechen Herrn Dr. Antweiler für seine Hilfe bei den polarographischen Messungen unseren besten Dank aus.

werden. Wird bei weiterem Steigen der Spannung die Reduktionsspannung eines in der Lösung befindlichen Ions oder Moleküls erreicht, so daß an der Kathode eine Reduktion einsetzt, so steigt die Stromstärke entsprechend der in der Zeiteinheit reduzierten Menge. Es läßt sich mit anderen Worten jeder Reduktionsvorgang an der Kathode durch ein starkes Ansteigen der Stromstärke bei wachsender Spannung erkennen.

Das Ansteigen der Stromstärke bei jeder neu einsetzenden Reduktion geht immer nur bis zu einem bestimmten Wert, der der Konzentration des Ions oder Moleküls in der Lösung annähernd proportional ist; man kann daher aus der Stromstärke nach dem Anstieg auf die Konzentration des zu reduzierenden Stoffes in der Lösung schließen.

Mit Hilfe des Polarographen wurde nun festgestellt, daß das Keton in einer wäßrig-alkoholischen Phosphatpufferlösung ($p_H = 6{,}7$) einen typischen Stromstärkeanstieg ergab und an der Quecksilbertropfkathode reduziert wurde.

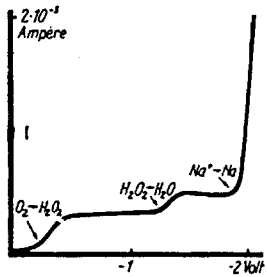


Fig. 1a.
Polarogramm der wäßrig-alkoholischen Pufferlösung (O_2-haltig).

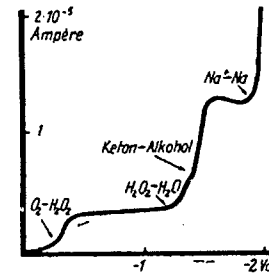


Fig. 1b.
Polarogramm der wäßrig-alkoholischen Pufferlösung (O_2-haltig) nach Zusatz des Ketons.

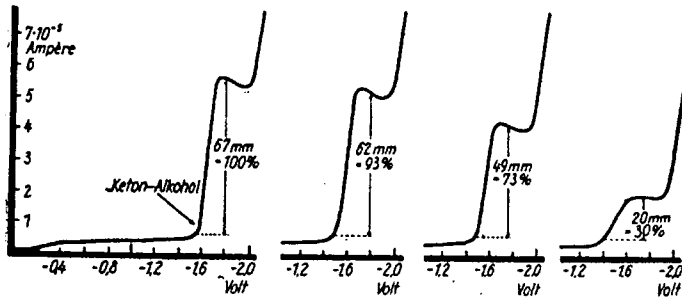
Die Fig. 1a zeigt das Polarogramm der wäßrig-alkoholischen Pufferlösung *ohne* Keton. Da die Lösung Luftsauerstoff enthält, so beobachtet man auf dem Polarogramm außer der Reduktion des Natriumions bei -2 Volt die Stromstärkeanstiege der Reduktion des Sauerstoffs zu Wasserstoffperoxyd bei $-0{,}3$ Volt und die Reduktion des Wasserstoffperoxyds zu Wasser bei $-1{,}4$ Volt.

Dieser Pufferlösung wurde das Keton so zugegeben, daß die Lösung $^1/_{500}$ molar war. Auf dem Polarogramm 1b sieht man jetzt einen neuen Stromstärkeanstieg bei $-1{,}7$ Volt,

der nur durch die Reduktion des zugefügten Ketons bedingt sein kann. Zur Bestätigung diente die Beobachtung, daß die nach dem Anstieg beobachtete Stromstärke stets der Konzentration des Ketons proportional ist. *Dieser Befund diente dann zur quantitativen Bestimmung der jeweiligen Ketonmenge bei der Reduktion des Ketons durch Natriumamalgam in der gleichen wäßrig-alkoholischen Pufferlösung.*

Da die Zersetzungsspannung des Ketons von — 1,7 Volt geringer war als die des Natriumions von — 2 Volt, so mußte eine präparative Reduktion des Ketons in der Pufferlösung mit Natriumamalgam durchführbar sein.

Die Reduktion des Ketons erfolgte also in alkoholisch-wäßriger Pufferlösung mit Natriumamalgam, welches nach



2a 2b 2c 2d

Fig. 2.

Polarographische Kontrolle der Reduktion des Ketons durch Natriumamalgam in wäßrig-alkoholischer Phosphatpufferlösung (p_H = 6,7).

und nach in einzelnen Portionen zugesetzt wurde. Der Verlauf der Reduktion wurde dadurch festgelegt, daß vor den einzelnen Amalgamzugaben eine kleine Probe der Reduktionsflüssigkeit polarographisch auf den noch vorhandenen Gehalt an Keton untersucht wurde. Nach obigem ist ja die nach dem Stromstärkeanstieg im Polarographen erreichte Stromstärke direkt proportional der Konzentration des Ketons in der Lösung. Die Kurve 2a bezieht sich auf die Lösung des Ketons *vor* der Zugabe des Amalgams. *Nach* der Zugabe eines Anteils der Amalgammenge wurde die Kurve 2b aufgenommen; man erkennt aus der Abnahme der Stromstärke,

daß die Konzentration des Ketons auf etwa 93 Proc. des ursprünglichen Wertes gesunken ist. Nach einer weiteren Amalgamzugabe sank die Ketonkonzentration auf etwa 73 Proc., nach der dritten Zugabe auf etwa 30 Proc. usw.

Die Aufbereitung der Reduktionsflüssigkeit zeigte die Richtigkeit der durch Auswertung der Stromspannungskurven gezogenen Schlüsse.

b) Präparative Durchführung der Reduktion.

Die Reduktion geschieht mit je 0,5 g Keton; diese Ketonmenge wird in einem wäßrig-alkoholischen Phosphatpuffer

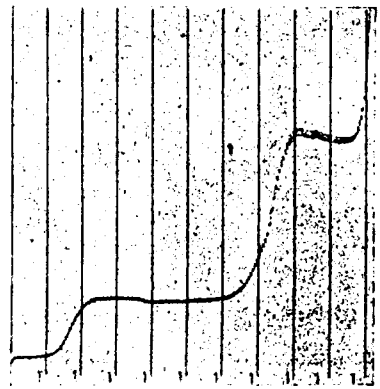


Fig. 3.

Originalpolarogramm einer wäßrig-alkoholischen Pufferlösung (O_2-haltig) nach Ketonzusatz.

gelöst, der so beschaffen ist, daß der p_H-Wert bei 6,7 liegt und sich während der Zufügung der doppelten zur Reduktion notwendigen Amalgammenge nicht wesentlich verschiebt. Die Amalgamkonzentration beträgt zweckmäßig 0,1 Proc., die Reaktionstemperatur 20—24°. Das Natriumamalgam wird so lange nach und nach unter kräftigem Turbinieren zugefügt, bis die Reduktionswelle im Polarographen verschwunden ist [vgl. unter a)].

Nach beendeter Reaktion filtriert man vom Quecksilber ab, vereinigt die Filtrate von 12 Reduktionsversuchen und

engt i. V. ein. Es scheidet sich dann ein farbloses, krystallinisches Produkt aus, das abfiltriert und mit Wasser gewaschen wird. Es besteht aus den beiden stereoisomeren Alkoholen, die sich auf Grund der Tatsache, daß sich der eine leicht, der andere aber schwer in Äther löst, gut voneinander trennen lassen.

Die in Äther leicht lösliche Verbindung soll als α-Form, die in Äther schwer lösliche als β-Form bestimmt werden.

Beide Verbindungen lösen sich in konz. Schwefelsäure mit hellgelber Farbe; die Lösungen zeigen unter der Quecksilberlampe eine wenig ausgeprägte grau-blaue Fluorescenz. Läßt man die H_2SO_4-Lösungen mehrere Stunden lang bei gewöhnlicher Temperatur stehen, oder erwärmt man sie kurze Zeit auf 50°, so werden sie farblos und besitzen dann unter der Quecksilberlampe eine intensive hellblaue Fluorescenz.

Die *α-Form* scheidet sich aus den meisten Lösungsmitteln als Öl ab, krystallisiert aber sehr leicht aus Äther in Form feiner, farbloser Stäbchen, die 1 Molekül Äther enthalten. Die Ausbeute an dieser ätherhaltigen Substanz beträgt 2,9 g. Sie besitzt keinen bestimmten Schmelzpunkt; wird sie aber durch vorsichtiges Erhitzen i. V. vom Äther befreit, so schmilzt sie bei 146,5°. Das ätherhaltige Produkt ist gut löslich in wäßrigem und absolutem Alkohol, in Eisessig usw.; schwer löslich bzw. unlöslich in Petroläther, Wasser, wäßrigen Säuren und wäßrigen Alkalien. Im Sonnenlicht färbt es sich allmählich gelblich.

Ätherhaltiges Produkt.

4,796 mg Subst.: 12,540 mg CO_2 und 3,410 mg H_2O. — 57,104 mg Subst. verloren beim Erhitzen i. V. 11,304 mg Äther.

$C_{18}H_{19}O_3N, (C_2H_5)_2O$	Ber.	C 71,11	H 7,87	$(C_2H_5)_2O$	19,96
	Gef.	„ 71,31	„ 7,96	„	19,80.

Ätherfreies Produkt.

4,816 mg Subst.: 12,810 mg CO_2 und 2,800 mg H_2O. — 2,950 mg Subst.: 0,117 ccm N (21,5°, 754 mm).

$C_{18}H_{19}O_3N$	Ber.	C 72,68	H 6,44	N 4,71
	Gef.	„ 72,54	„ 6,51	„ 4,56.

Die β-Form ist ätherfrei. Sie läßt sich leicht aus Alkohol umkrystallisieren, aber auch durch Vakuumdestillation reinigen; ihr Schmelzpunkt liegt bei 219°. Die Ausbeute beträgt 1,5 g. Sie bildet engverfilzte, sehr feine, leichte, farblose Nädelchen, die sich gut in Methyl- und Äthylalkohol, in Aceton und Dioxan lösen; aber sehr schwer löslich bzw. unlöslich in Äther, Petroläther, Wasser, wäßrigen Säuren und wäßrigen Alkalien sind. Im Sonnenlicht färben sich die Krystalle allmählich gelblich.

5,341 mg Subst.: 14,240 mg CO_2 und 3,110 mg H_2O. — 2,850 mg Subst.: 0,118 ccm N (21°, 775 mm).

$C_{18}H_{19}O_3N$	Ber.	C 72,68	H 6,44	N 4,71
	Gef.	„ 72,55	„ 6,51	„ 4,90.

9. μ-Acetylamino-chromindan (XXIV).

Der Ringschluß des sekundären Alkohols (8) gelingt sowohl mit der α-, wie mit der β-Form. Beschrieben sei hier die Darstellung des Tetracyclus aus der *β-Form.*

Man verrührt 1 g Alkohol in fein verriebenem Zustand mit zähflüssiger Phosphorsäure und erwärmt das Gemisch vorsichtig in einem Schwefelsäurebad, bis eine gelbe Färbung auftritt. Die Versuchsdauer beträgt etwa 10 Minuten, die maximale Temperatur höchstens 140°; bei längerer Versuchsdauer und höherer Temperatur tritt Rotfärbung ein, wodurch die Ausbeute an dem gesuchten Tetracyclus verschlechtert wird. Nach Beendigung der Reaktion kühlt man schnell ab, nimmt mit Alkohol auf, verdünnt mit Wasser und neutralisiert mit einer verdünnten wäßrigen Sodalösung. Die sich abscheidenden krystallinen Flocken werden nach 24-stündigem Stehen abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert. Die Ausbeute an reinem Produkt beträgt etwa 0,43 g; 0,15 Ausgangsmaterial lassen sich aus der Mutterlauge zurückgewinnen. Der reine Acetylaminokörper bildet farblose, schwachglänzende Blättchen, die bei 193° schmelzen. Sie sind sehr leicht löslich in Alkohol und Benzol, unlöslich in Äther und Petroläther.

4,754 mg Subst. (i. V. getr.): 13,455 mg CO_2 und 2,630 mg H_2O. — 3,154 mg Subst.: 0,137 ccm N (25°, 764 mm).

$C_{18}H_{17}O_2N$	Ber.	C 77,42	H 6,09	N 5,01
	Gef.	„ 77,24	„ 6,19	„ 5,07.

10. μ-Amino-chromindan (IV).

Die ersten Versuche zur Verseifung des Acetylaminokörpers zum μ-Aminochromindan führten nicht zum Ziel. Als der Acetylaminokörper in 2n-Salzsäure aufgeschlämmt und das Gemisch 24 Stunden lang auf dem Wasserbad erwärmt wurde, trat überhaupt keine Reaktion ein. Ebenso negativ verlief der Versuch, als die Verbindung 24 Stunden lang auf dem Wasserbad mit 2n-Natronlauge erwärmt wurde. Kochen des Acetylaminokörpers mit 10-proc. Natronlauge am Rückflußkühler führte ebenfalls nicht zum Ziel. Nun wurde der Acetylaminokörper mit einem Gemisch von 1 Teil konz. Schwefelsäure, 1 Teil Eisessig und 1 Teil Wasser 3 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Im wesentlichen wurde wiederum das Ausgangsmaterial zurückerhalten; es ließ sich nur eine geringe Menge einer farblosen Substanz isolieren, die in verdünnten Säuren löslich, in verdünnten Alkalien unlöslich war, die aber zur Weiterverarbeitung nicht ausreichte. Eine Verlängerung der Reaktionsdauer auf 24 Stunden (Temp. 100°) führte auch nicht zum Ziel.

Auf folgendem Wege läßt sich die Verseifung erreichen[1]): Man löst etwa 0,1 g des Acetylaminokörpers in möglichst wenig Alkohol, gibt 1—2 ccm konz. Salzsäure hinzu und erhitzt das Gemisch im geschlossenen Gefäß 24 Stunden lang auf 120—130°. Dann versetzt man das Reaktionsgemisch mit Wasser, filtriert und engt das Filtrat bei gewöhnlicher Temperatur neben Phosphorpentoxyd weitgehend ein. Es scheiden sich farblose, klar durchsichtige, prismatische Nadeln aus, die nach und nach unter Wasserabgabe matt und undurchsichtig, werden. Es liegt hier das Hydrochlorid des gesuchten Amins vor, das wasserhaltig ist; Ausbeute etwa 40 Proc. d. Th.

Es ist spielend und klar löslich in Wasser; die wäßrige Lösung gibt nach Zusatz von Salpetersäure mit Silbernitrat einen reichlichen Niederschlag von Chlorsilber. Zur Analyse wurde das Hydrochlorid i. V. über siedendem Xylol getrocknet. Die an der Luft bereits matt gewordenen Krystalle enthielten noch stark 2 Moleküle H_2O.

2,930 mg Subst.: 0,136 ccm N (26°, 750 mm).

$C_{18}H_{15}ON, HCl$ Ber. N 5,12 Gef. N 5,23.

[1]) Der Versuch wurde von Herrn Dr. W. Offermann durchgeführt.

11. 5-(2,3-Dimethoxy-phenoxy-methyl)-5-(3',4'-dimethoxy-phenyl-methyl)-hydantoin (XXVII).

Man bringt ein Gemisch von 3,5 g *Tetramethoxy-α-phenoxy-α'-phenylaceton* (XXVI)[1]), 0,8 g Cyankalium, 1,5 g Ammoncarbonat, 5 ccm Äthylalkohol und 5 ccm Wasser in einen kleinen Autoklaven von 200 ccm Inhalt, leitet aus einer Bombe Kohlendioxyd in den Autoklaven ein, bis der Druck 8 Atmosphären beträgt und erhitzt das Gefäß im Wasserbad auf 97°. Nach 3-stündigem Erhitzen läßt man erkalten, löst das Reaktionsgemisch unter Erwärmen in verdünnter Natronlauge, filtriert und schüttelt das Filtrat zur Entfernung von unverändertem Ausgangsmaterial mit einem Benzol–Äther-Gemisch aus. Dann säuert man in der Wärme mit verdünnter Salzsäure an und kocht kurz auf. Es fällt ein hellgelber Niederschlag aus, der nach dem Trocknen auf Ton aus Alkohol umkrystallisiert wird. Fast farblose, glänzende Nädelchen vom Schmelzp. 211°. Ausbeute 3,8 g = 90 Proc. d. Th.

5,170 mg Subst.: 11,460 mg CO_2 und 2,60 mg H_2O. — 4,774 mg Subst.: 0,284 ccm N (21°, 746 mm),

$C_{21}H_{24}O_7N_2$	Ber.	C 60,55	H 5,81	N 6,73
	Gef.	„ 60,45	„ 5,63	„ 6,78.

12. β-(2,3-Dimethoxy-phenoxy)-β'-(3',4'-dimethoxy-phenyl)-α-amino-isobuttersäure (XXV).

Man erhitzt 3,2 g Hydantoinkörper 14 Stunden lang mit 20 ccm 20-proc. wäßriger Kalilauge zum Sieden (am besten Verwendung von Silberkolben), läßt erkalten, verdünnt mit Wasser und macht mit Salzsäure schwach kongosauer. Es fällt dann ein hellgelber Niederschlag aus, der durch Aufkochen unter Zugabe der erforderlichen Menge Wasser wieder in Lösung gebracht wird. Aus der siedend heiß filtrierten Lösung scheiden sich beim Erkalten schwach gelblich gefärbte Krystalle aus, die aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert werden. Farblose, seidenartige Nädelchen vom Schmelzp. 184,5°. Ausbeute 2,3 g. Es liegt ein Monohydrat der α-Aminosäure vor.

Hydrat. 4,580 mg Subst.: 9,880 mg CO_2 und 2,70 mg H_2O. — 0,1609 g Subst. verloren bei 110° und 11 mm Druck 0,0068 g H_2O.

$C_{20}H_{25}O_7N, H_2O$	Ber.	C 58,65	H 6,65	H_2O 4,40
	Gef.	„ 58,83	„ 6,55	„ 4,23.

Wasserfreie Verbindung. 5,592 mg Subst.: 0,188 ccm N (20°, 755 mm).

$C_{20}H_{25}O_7N$ Ber. N 3,58 Gef. N 3,84.

---

[1]) P. Pfeiffer, K. Quehl u. Fr. Tappermann, a. a. O.

13. β-(2,3-Dimethoxy-phenoxy)-β'-(3',4'-dimethoxy-phenyl)-α-oxyisobuttersäure (XXVIII).

a) *Darstellung aus der entsprechenden α-Aminosäure.*

Man schlämmt 0,5 g der α-Aminosäure in einem Gemisch von 10 ccm Wasser und 5 ccm verdünnter Salzsäure auf, gibt in mehreren Anteilen eine Lösung von 0,12 g Natriumnitrit in 6 ccm Wasser hinzu und erhitzt das Ganze langsam zum Sieden, wobei sich ein braun-gelbes, zähes Öl abscheidet, das beim Erkalten glasig erstarrt. Es wird in viel heißem Wasser gelöst und die Lösung nach Zusatz von etwas Tierkohle siedend heiß filtriert. Beim Erkalten tritt zunächst eine milchige Trübung auf, dann fallen Tröpfchen eines nicht erstarrenden, gelben Öls aus. Nach Zugabe von 10 ccm einer gesättigten, wäßrigen Kupferacetatlösung kocht man kurz auf, läßt erkalten, filtriert das ausgeschiedene dunkelgrüne Kupfersalz ab, wäscht es mit Wasser und trägt es in verdünnte Schwefelsäure ein. Es scheidet sich ein hellgelbes Öl aus, das bald erstarrt. Nach dem Umkrystallisieren aus Benzol + Ligroin bildet die Oxysäure schwach gelb gefärbte Krystalle vom Schmelzp. 107—113°, die ein Molekül Wasser enthalten. Die Ausbeute beträgt 0,13 g.

4,418 mg Subst.: 9,565 mg CO_2 und 2,55 mg H_2O.

$C_{20}H_{24}O_8, H_2O$	Ber.	C 58,51	H 6,39
	Gef.	„ 59,04	„ 6,46.

b) *Darstellung aus dem entsprechenden α-Oxynitril.*

Man versetzt eine Lösung von 0,5 g α-Oxynitril in 5 ccm Eisessig mit 5 ccm rauchender Salzsäure und läßt einen Tag lang verschlossen stehen. Es bildet sich so das Amid der Reihe. Nun erhitzt man das Reaktionsgemisch zur weiteren Verseifung ½ Stunde lang zum Sieden und gießt die dunkelbräun gewordene Flüssigkeit nach dem Erkalten in 100 ccm Wasser. Hierbei scheidet sich eine braun-schwarze Masse aus, die unter Zugabe von wäßrigem Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion wieder in Lösung gebracht wird. Nachdem man die Lösung zur Entfernung von unverändertem Ausgangsmaterial ausgeäthert hat, säuert man mit verdünnter Salzsäure an und äthert wiederum aus. Beim Verdunsten des Äthers hinterbleibt die Oxysäure als ziemlich farbloses Öl, das nicht zur Krystallisation zu bringen war.

Die Reinigung der rohen Oxysäure geschieht wieder über das Kupfersalz. Nach dem Umkrystallisieren aus Benzol + Ligroin bildet die so dargestellte Oxysäure schwach bräunlich gefärbte Krystalle vom Schmelzp. 108—114°, die im Gemisch mit der nach a) dargestellten Oxysäure keine Schmelzpunktserniedrigung geben. Ein schärferer Schmelzpunkt war nicht zu erzielen. Nach der Analyse liegt wiederum ein Monohydrat vor.

4,632 mg Subst.: 9,955 mg CO_2 und 2,61 mg H_2O.

$C_{20}H_{24}O_8, H_2O$	Ber.	C 58,51	H 6,39
	Gef.	„ 58,61	„ 6,30.

(Abgeschlossen am 5. Oktober 1940.)